

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

Année 2024-2025

N°20

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

Par
Eloïse VERDUN

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 AVRIL 2025

Transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques dans l'Union Européenne : de l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen des essais cliniques, au programme d'accélération des essais cliniques en Europe - Accelerating Clinical Trials (ACT EU)

JURY

Présidente : Pr Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur d'Université - Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Mme Jackie VERGOTE, Pharmacien, Maître de conférence - Faculté de Pharmacie de Tours

Mr Baptiste BONGARZONE, Pharmacien en Affaires Réglementaires - Smart Immune, Paris

Mme Sophie LAZARD, Pharmacien en Affaires Réglementaires - LEO Pharma, Courbevoie

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
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
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	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	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres 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 : 25 avril 2025

L'étudiant : Eloïse VERDUN

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements, ma plus grande gratitude et mon profond respect,

À Madame la Présidente du jury, Professeur Marie-Claude VIAUD-MASSUARD,

Professeur d'université à la Faculté de Pharmacie de Tours, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à mon travail, pour votre jugement éclairé et pour m'avoir accompagnée dans cette dernière étape clé des études de Pharmacie.

À ma directrice de thèse, Madame Jackie VERGOTE,

Pharmacien et Maître de conférences en affaires réglementaires et management de la qualité à la Faculté de Pharmacie de Tours, pour avoir accepté de diriger mon travail et m'avoir accompagnée avec bienveillance. Vos précieux conseils m'ont permis d'aboutir ce travail dans les meilleures conditions. Soyez assurée de ma plus sincère reconnaissance.

À mon co-directeur de thèse, Monsieur Baptiste BONGARZONE,

Pharmacien en Affaires Réglementaires chez Smart Immune, pour m'avoir accompagnée au cours de mon stage de cinquième année, de mon année d'alternance, et enfin, de ce travail. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apportés, de m'avoir partagé ton expérience et d'avoir été mon premier repère dans le monde professionnel. Je suis également reconnaissante pour tes conseils avisés, tant sur le plan professionnel que personnel, et j'espère que nous continuerons de partager ces moments.

À Madame Sophie LAZARD,

Pharmacien en Affaires Réglementaires chez LEO Pharma, pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Ta présence me tenait à cœur au vu des récents mois passés à tes côtés au sein l'équipe Affaires Réglementaires de LEO Pharma France. J'apprends tous les jours à tes côtés et je te remercie de me challenger et de m'aider à prendre en compétence et discernement. Je te remercie également pour ta bonne humeur et ton esprit d'équipe qui rendent notre collaboration agréable. Les journées de travail ne seraient pas les mêmes sans toi.

J'adresse également mes remerciements,

Aux équipes d'OSE Immunotherapeutics pour leur accompagnement et leur accueil au cours de mon année d'alternance.

Aux équipes de LEO Pharma et plus particulièrement Ursula, Evelyne, Chantal D., Diep, Christine, Amandine, Sokhena, Amélie, Chantal G., pour leur soutien et leurs encouragements à la réalisation de ce travail. Je vous remercie également pour votre accueil chaleureux et nos échanges depuis mon arrivée chez LEO Pharma jusqu'à aujourd'hui.

Je dédie cette thèse,

À ma famille, Maman, Papa, Thomas et Marie, Mamie, Parrain, Tata Sylvie et Nicolas,

Pour votre soutien sans égal et votre amour. Merci de m'avoir toujours encouragée dans tous mes projets, mes aventures, mes réussites et mes échecs. Vous êtes toujours à mes côtés dans les bons et les mauvais moments et je suis reconnaissante de votre présence aujourd'hui pour cette soutenance de thèse. J'espère être à la hauteur de tout ce que vous m'apportez chaque jour. Maman, merci de m'avoir poussée sans relâche et de m'avoir rappelée la motivation et la positivité. Thomas et Marie, les Trouloulou, merci d'être vous, je ne serais rien sans vous.

À Samson,

Pour m'avoir soutenu au quotidien, m'avoir conseillé, fait rire et nourri. Tes nombreuses remarques et blagues sur tes qualités de Docteur, au regard de mon retard dans cet exercice, m'auront permises d'avancer afin de te rejoindre parmi nos confrères Docteurs en Pharmacie. Merci pour les rires, ta joie de vivre, tes attentions, tes talents culinaires, tous les moments passés ensemble et les nombreux autres à venir.

À Sibylle, ma binôme et coloc,

Pour tous les moments passés ensemble, depuis nos débuts à la faculté de pharmacie de Tours. De l'équipe de pré-WEI, au binôme de TP et jusqu'à la coloc, merci d'avoir été à mes côtés. Ces années Pharma n'auraient pas été les mêmes sans toi, ta joie de vivre, nos délires, nos déhanchés en soirée. Ces années à Paris n'auraient pas eu la même saveur sans toi, surtout nos sorties découvertes, les apéros sur les quais, les balades après le travail ou nos discussions le soir parfois pimentées. Notre arrivée en deuxième année de pharmacie fut le début d'une amitié qui, j'espère, ne finira jamais. C'est à ton tour maintenant, bon courage pour ta thèse et pour tes projets futurs.

Aux girls, Sibylle, Kenza, Clémence, Lucie, Charlotte, Justine et Alix,

Pour votre amitié, votre soutien, votre écoute et tous les moments partagés. De belles rencontres, chacune avec ses qualités humaines et de cœur. Toujours présentes, avec vous les bons moments sont des souvenirs inoubliables et les mauvais moments deviennent anecdotiques. Je repense à nos folles soirées, les apéros, les raclettes et tous les moments passés ensemble, j'espère qu'il y en aura plein d'autre. A nos années pharma et aux nombreuses à venir.

Aux amis qui comptent particulièrement, Camille, Caroline, Julie, Julien, Thibaut, Etienne, Ioan, Emmanuelle, François,

Pour votre amitié, votre bienveillance, votre bonne humeur. Je n'oublierai jamais nos rencontres si chères à mes yeux. J'espère m'être rendue présente pour vous à la hauteur de ce que vous m'avez apporté : un soutien pour le pire et des moments de bonheur pour le meilleur. J'ai apprécié tous les moments partagés avec vous au cours de mes années pharma et j'espère en partager encore plein d'autre.

À la masterclass de Montpellier, Bérangère, Constance, Timothé, Lothaire et Alexandre,

Pour m'avoir fait me sentir comme à la maison même à plus de 600km. À nos soirées, nos sorties, nos fous rires et tous ces moments passés ensemble. Sans vous le master n'aurait pas été le même, on a construit un lien spécial et j'espère qu'on le gardera longtemps.

Une pensée pour toutes les personnes dont j'ai croisée la route au cours de mes années d'études en pharmacie, qui m'ont accompagnées de loin ou de près dans les bons et les mauvais moments et qui font partie de cette aventure pour toujours.

Une pensée pour la Corpo Pharma Tours, heureuse d'avoir fait partie de l'aventure et de garder toujours un peu de cet ADN en moi.

Une pensée pour les Faluche Pharma Tours, des amis, des beaux moments et peu de souvenir.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES.....	2
INTRODUCTION	3
PARTIE I – LES ESSAIS CLINIQUES EN EUROPE : MISE EN CONTEXTE ET DEFINITIONS.....	4
1 DEFINITIONS	4
1.1 Définition des notions d'étude clinique et d'essai clinique	4
1.2 Les différentes phases du développement d'un médicament	5
1.2.1 La recherche fondamentale.....	5
1.2.2 La phase préclinique	6
1.2.3 Les phases cliniques.....	6
1.2.4 Commercialisation et Pharmacovigilance	7
1.3 L'innovation thérapeutique dans la Recherche et le Développement	7
2 LES ACTEURS DE LA RECHERCHE CLINIQUE.....	8
2.1 Promoteur	8
2.2 Investigateur	9
2.3 Personnes se prêtant à la recherche	9
2.4 Les autorités compétentes	9
2.5 Les comités de protection des personnes	10
2.6 L'Agence Européenne du médicament.....	10
3 EVOLUTION DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE EUROPEEN.....	11
3.1 Code de Nuremberg.....	11
3.2 Déclaration de Helsinki	12
3.3 Les Bonnes Pratiques Cliniques.....	13
3.4 Directive 2001/20/CE.....	14
3.5 Vers le règlement européen n°536/2014	15
PARTIE II – UNE HARMONISATION EUROPEENNE : LE REGLEMENT EUROPEEN 536/2014.....	17
1 DEFINITION ET ROLES ET RESPONSABILITES	17
1.1 CTIS : Définition.....	17
1.2 Rôles des Etats Membres de l'UE	18
1.2.1 Etat Membre Concerné	18
1.2.2 Etat Membre Rapporteur	18
1.2.3 Etat Membre responsable de l'évaluation de la sécurité.....	18
1.3 Rôle de l'EMA.....	19
1.4 Période de transition	20

2	CTIS : UNE PLATEFORME COMMUNE EUROPEENNE	21
2.1	Fonctionnalités des espaces de travail	21
2.1.1	Des fonctionnalités communes	22
2.1.2	Espace sécurisé dédié aux promoteurs	23
2.1.3	Espace sécurisé dédié aux autorités compétentes.....	24
2.2	Accès libre pour les patients	24
2.3	Les procédures d'évaluation	25
2.3.1	Sélection de l'Etat Membre Rapporteur et Etape de Validation.....	26
2.3.2	Demande initiale d'évaluation : Partie I – Partie scientifique	27
2.3.3	Demande initiale d'évaluation : Partie II – Partie éthique	28
2.3.4	Ajout d'un Etat Membre.....	29
2.3.5	Modifications substantielles.....	29
2.3.6	Rapport Annuel de Sécurité.....	30
2.3.7	Résumé des résultats et Rapport de fin d'étude.....	30
2.4	Interaction avec les autres bases de données	31
3	TRANSPARENCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES.....	31
3.1	Les règles de transparence	32
3.1.1	Délais de publication	32
3.1.2	Versions des documents.....	33
3.1.3	Les informations accessibles au grand public.....	34
3.2	Protection des données	35
3.2.1	Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)	35
3.2.2	Protection des données des entreprises et des données commerciales confidentielles	36
4	PROTECTION DES PARTICIPANTS.....	37
4.1	Information et consentement éclairé.....	37
4.2	Participants vulnérables.....	38
4.3	Gestion des effets indésirables et rapport de sécurité.....	38
4.3.1	Gestion des effets indésirables.....	39
4.3.2	Rapport annuel de sécurité	39
5	SUPPORT DE LA COMPETITIVITE ET DE L'INNOVATION	40
6	ETAT DES LIEUX DES ESSAIS CLINIQUES SUR CTIS	41
	PARTIE III – ACCELERER L'INNOVATION : ACT EU.....	46
1	DES ENJEUX ET DES ACTEURS.....	46
1.1	Agence Européenne du Médicament	46
1.2	Heads of Medicines Agencies (HMA).....	47
1.3	La Commission Européenne.....	48

2	UN MOUVEMENT GENERAL : VERS UNE NOUVELLE POLITIQUE DE SANTE EUROPEENNE.....	48
2.1	Stratégie pharmaceutique pour l'Europe	49
2.2	Stratégie des réseaux de l'Agence Européenne du Médicaments	50
3	INITIATIVES D'ACCELERATION DES ESSAIS CLINIQUES EN EUROPE : ACT EU.....	51
3.1	Contexte et enjeux.....	52
3.2	Objectifs	52
3.3	Les actions prioritaires.....	53
3.3.1	Mise en application du REC	53
3.3.2	Soutien des promoteurs non-commerciaux.....	54
3.3.3	Plateforme multipartite.....	54
3.3.4	Avis scientifiques coordonnées	54
4	REFORME DE LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE.....	55
	CONCLUSION	57
	BIBLIOGRAPHIE.....	59

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT EU	Accelerating Clinical Trials in the EU (Accélération des essais cliniques dans l'UE)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPCF	Bonnes Pratiques de Contrôle de la Fabrication
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoires
CE	Commission Européenne
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
CTCG	Clinical Trial Coordination Group (Groupe de coordination des essais cliniques)
CTIS	Clinical Trial Information System
EEE	Espace Economique Européen
EIGI	Effet Indésirable Grave et Inattendu
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EMC	Etat Membre Concerné
EMR	Etat Membre Rapporteur
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EU-IN	European Innovation Network (Réseau d'innovation européen)
FDA	Food and Drug Administration (Autorité de Santé Américaine)
HMA	Head of Medicine Agencies (Direction des agences du médicaments)
ICH	Conseil International d'Harmonisation
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
R&D	Recherche et Développement
REC	Règlement sur les essais cliniques (Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil)
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
UE	Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation des catégories d'études cliniques.....	4
Figure 2 : Les étapes de développement d'un médicament.....	5
Figure 3 : Déroulement de la période de transition.....	20
Figure 4 : Représentation schématique des espaces numérique du CTIS	21
Figure 5 : Rôles et responsabilités en cascade dans CTIS.....	23
Figure 6 : Etapes de la soumission initiale d'un essai clinique	26
Figure 7 : Répartition des essais cliniques autorisés dans CTIS entre le 31 janvier 2022 et le 31 juillet 2024.....	42
Figure 8 : Repartition du nombre d'essais cliniques mononational et multinational en fonction du type de promoteur	43
Figure 9 : Etats membres rapporteur désignés en fonction du type d'essai clinique.....	44

INTRODUCTION

Les essais cliniques constituent des étapes obligatoires et importantes du développement de nouveaux médicaments. Ils permettent de vérifier leur efficacité et leur sécurité avant la mise sur le marché. Aucun médicament ne peut être mis à disposition des patients sur le marché européen sans avoir apporté les preuves robustes de son bénéfice pour la santé de ces mêmes patients.

En Europe, ce processus est encadré par un ensemble de réglementations strictes visant à protéger les patients participants à ces essais cliniques, tout en garantissant la qualité des données recueillies. La réalisation des essais cliniques repose sur la collaboration de divers acteurs, dont les promoteurs, les investigateurs, les participants à la recherche, les autorités compétentes, les comités de protection des personnes, et l'Agence Européenne du Médicament. Ces acteurs jouent des rôles complémentaires pour assurer le bon déroulement des essais cliniques.

L'environnement réglementaire des essais cliniques en Europe a été marqué par de nombreuses évolutions et des jalons historiques, tels que le Code de Nuremberg et la Déclaration de Helsinki, qui ont posé les bases éthiques des essais cliniques. Par la suite, des réglementations et directives nationales, européennes ou mondiales, ont structurées les exigences techniques et opérationnelles. Enfin aujourd'hui, le règlement européen n°536/2014, en vigueur depuis 2014, vise à harmoniser les procédures à travers l'Union Européenne, devant permettre de faciliter la conduite des essais cliniques tout en renforçant la protection des participants.

Les évolutions réglementaires du secteur pharmaceutique, impactant plus largement le secteur de la santé en Europe, répondent aux problématiques et enjeux observés au fil du temps. En effet, pour comprendre les transformations récentes, il faut également en comprendre les enjeux et les objectifs.

Ces évolutions doivent permettre aux régulateurs et aux autorités d'ajouter un cadre aux avancées techniques et technologique ainsi que de répondre au besoin d'un secteur toujours plus innovant. La perte de vitesse des essais cliniques en Europe et le déclin de la place de l'Europe dans le monde en termes d'essais cliniques et d'innovation thérapeutique en sont des exemples. De même que le passage d'un cadre réglementaire lent et fractionné à une harmonisation européenne.

De plus, la transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques en Europe représente un enjeu central pour l'innovation thérapeutique et la compétitivité de l'industrie pharmaceutique. L'innovation thérapeutique doit permettre d'améliorer l'accès des patients à de nouveaux médicaments et nouvelles thérapies pour une prise en charge de plus en plus personnalisée permettant le traitement de maladie complexe.

L'innovation thérapeutique est au cœur de la recherche et du développement pharmaceutique. Les politiques de santé européenne mettent en place des actions tournées vers un futur compétitif et innovants pour le secteur pharmaceutique européen.

Ce travail fait un focus sur la réglementation des médicaments et le développement clinique des médicaments en Europe. Il n'aborde pas la réglementation et/ou la recherche et le développement d'autres produits de santé, tel que les dispositifs médicaux par exemple. Il n'aborde pas non plus les spécificités réglementaires en France.

PARTIE I – LES ESSAIS CLINIQUES EN EUROPE : MISE EN CONTEXTE ET DEFINITIONS

1 DEFINITIONS

1.1 Définition des notions d'étude clinique et d'essai clinique

Le règlement (UE) n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil, ou règlement sur les essais cliniques, (REC) définit un essai clinique comme une catégorie appartenant à la notion d'étude clinique (1).

La notion d'étude clinique comprend « toute investigation en rapport avec l'homme destinée à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques et pharmacologiques, les propriétés pharmacocinétiques et la mise en évidence de tous effets indésirables d'un ou plusieurs médicaments dans le but d'en assurer la sécurité et l'efficacité » (1). Ainsi la notion d'étude clinique comprend les essais cliniques, les essais cliniques de faible niveau d'intervention, ainsi que les études non-interventionnelles comme présenté en Figure 1 ci-dessous.

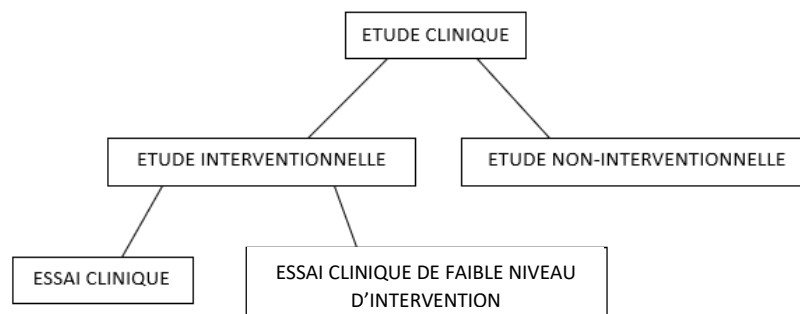


FIGURE 1 : REPRESENTATION DES CATEGORIES D'ETUDES CLINIQUES

Une étude interventionnelle peut être définie comme comportant des interventions non justifiées par la prise en charge communément admise, à l'inverse, une étude non-interventionnelle est une étude ne comportant ni risque, ni contrainte et dont les actes sont réalisés selon la pratique courante (2).

Selon l'article 2.2 du règlement (UE) n°536/2014, un essai clinique est une étude clinique remplissant les conditions suivantes : « a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné; b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique; ou c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants » (1).

En outre un essai clinique est une investigation menée sur l'homme dans le but d'évaluer et de récolter des données sur un médicament expérimental ou une nouvelle prise en charge thérapeutique utilisée en dehors de la pratique clinique normale.

1.2 Les différentes phases du développement d'un médicament

De la découverte d'une molécule d'intérêt à la commercialisation d'un nouveau médicament, la Recherche et le Développement (R&D) d'un médicament se découpe en plusieurs étapes (Figure 2).

La R&D est un processus long, se déroulant en moyenne sur une quinzaine d'année, et coûteux, représentant un investissement de près d'un milliard d'euros pour le développement d'un médicament (3).

Ces étapes ont pour objectif de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et sa commercialisation, expliquant la durée et le coût de celles-ci.

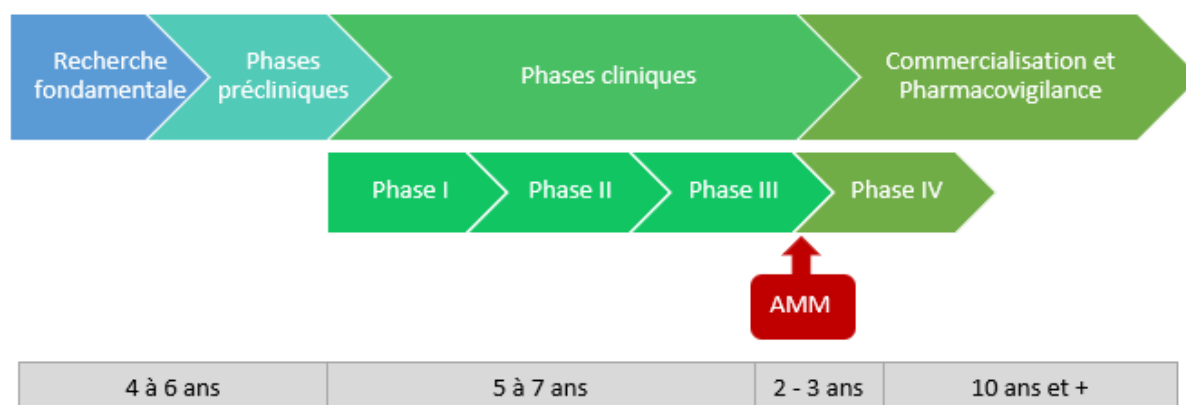


FIGURE 2 : LES ETAPES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT

1.2.1 La recherche fondamentale

La recherche fondamentale constitue une étape d'identification et de caractérisation de candidats médicaments potentiels (4,5).

Tout commence par l'identification d'une cible thérapeutique impliquée dans un processus pathologique ou physiopathologique d'un organe. La détermination du fonctionnement biologique de la cible permettra d'identifier des molécules d'intérêts capables de se lier à la cible et d'induire une réponse. L'étape d'identification des molécules d'intérêt agissant au niveau de la cible thérapeutique s'appelle le « screening », ou criblage en français.

Sur des milliers de molécules criblées seulement une faible partie atteindra les tests précliniques et enfin un seul candidat médicament sera retenu pour les tests cliniques et la première administration à l'homme.

Les phases d'études précliniques et les essais cliniques chez l'homme représentent des étapes clés du développement du médicament car vont permettre de vérifier l'efficacité et la sécurité de la molécule, tout en identifiant les potentiels effets secondaires. Ces deux phases permettent également d'assurer que la balance bénéfique/risque est toujours en faveur du patient.

1.2.2 La phase préclinique

La réalisation d'études préclinique est une étape obligatoire et indispensable au développement du médicament avant l'administration à l'homme (4,6).

Les tests précliniques sont réalisés sur des cultures de cellules, modèle *in vitro*, ou sur les animaux, modèle *in vivo*, dans le but de récolter des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces données permettent d'établir le profil de sécurité du candidat médicament sur la base d'études toxicologiques permettant d'évaluer le risque de survenu d'effets secondaires. Les données pharmacocinétiques renseignent sur les caractéristiques de métabolisation du médicament (absorption, distribution, métabolisme, élimination), afin de déterminer la posologie à administrer chez l'homme lors des essais cliniques.

Sur une centaine de molécules ainsi testées, une dizaine d'entre elles accèderont aux essais cliniques en tant que candidats médicaments.

Les tests réalisés chez les animaux sont très réglementés et on tend petit à petit à limiter leur recours via l'utilisation de nouveaux modèles de cellules en culture ou de programmes informatiques de simulation. Ces tests sont conduits selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) qui précisent quelles études doivent être réalisées et sur quels animaux pour obtenir des informations raisonnables afin de limiter les pratiques inutiles ou invasives. Néanmoins, l'expérimentation animale sur des organismes vivants et entiers reste obligatoire et indispensable avant une première administration chez l'homme.

1.2.3 Les phases cliniques

Le développement clinique d'un médicament se découpe en trois phases principales (4–6).

La phase I, dites phase de tolérance, permet d'évaluer le profil de toxicité de la molécule. Cette phase correspond à la première administration à l'homme et permet également d'évaluer le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de la molécule. En pratique de faibles doses croissantes de médicament sont administrés à un faible nombre de patient, généralement des volontaires sains, sous étroite surveillance, et dure entre un ou deux ans. Les données récoltées permettront de définir la posologie d'administration qui sera recommandée pour les études suivantes.

Les essais de phase I/II sont une variante des essais de phase I, ils permettent une évaluation préliminaire de l'efficacité à la dose sélectionnée ou bien de tester des combinaisons de médicaments. L'intérêt de ces essais de phase I/II est de faciliter un accès rapide à des molécules innovantes, notamment pour les médicaments biologiques.

La phase II, ou phase d'évaluation de l'efficacité, permet de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle avec un effet thérapeutique optimal pour le moins d'effets indésirables. Cette phase se déroule généralement sur une centaine à quelques centaines de volontaires malades et dure deux à trois ans, dépendant de la pathologie sélectionnée et du nombre de patients.

Les essais cliniques de phase III, dernière étape du développement clinique, sont également appelés études « pivots » en raison de leur importance cruciale dans le processus de développement d'un nouveau médicament avant son approbation réglementaire. Ces essais impliquent une large population de patients et visent à évaluer l'efficacité du médicament à grande échelle. L'objectif principal des essais de phase III, souvent randomisés et en double aveugle, est de recueillir des données rigoureuses et robustes sur l'efficacité clinique du médicament, généralement comparé à un placebo

ou à un traitement standard, tout en évaluant de manière approfondie ses effets secondaires et sa sécurité. Ils sont essentiels pour évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament avant son introduction sur le marché. Les résultats des essais de phase III influent considérablement sur la décision des autorités réglementaires quant à l'approbation finale du médicament.

Une évolution dans la R&D pharmaceutique tend à effacer cette succession d'étapes pour permettre une meilleure prise en compte des observations et résultats obtenus à chacune des phases, c'est la recherche translationnelle. Ce concept de recherche permet d'optimiser la connaissance du médicament en rendant cohérentes les observations faites en clinique avec les résultats expérimentaux obtenus en amont des essais cliniques.

1.2.4 Commercialisation et Pharmacovigilance

Suite à la réalisation des différentes phases du développement clinique et s'ils existent des preuves suffisantes de l'apport d'un bénéfice réel pour le patient et d'une balance bénéfice/risque en faveur de celui-ci, le laboratoire pharmaceutique peut déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Une fois, cette AMM accordée par les autorités réglementaires, le médicament peut être commercialisé (4).

Une fois le médicament commercialisé, il existe une phase IV dans le cycle de vie du médicament, correspondant à la pharmacovigilance. Elle permet d'évaluer le médicament sur le marché et de suivre l'utilisation du médicament à long terme dans des conditions réelles d'utilisation afin de détecter des effets indésirables rares, des complications tardives ou encore des biais de prescription.

L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours des médecins et des patients. Tout accident de santé lié à la prise de médicament est signalé obligatoirement aux autorités compétentes dans un délai réglementaire. Les entreprises remettent également un rapport sur le suivi du médicament, appelé rapport périodique de sécurité, tous les six mois pendant les deux premières années de la vie du médicament, puis tous les ans pendant les trois années suivantes, et enfin tous les cinq ans tant que ce dernier est commercialisé.

Cette phase IV ou pharmacovigilance dure jusqu'à la fin de commercialisation du médicament (5).

1.3 L'innovation thérapeutique dans la Recherche et le Développement

L'innovation en santé est le processus de développement et d'application de nouvelles méthodes, technologies ou approches qui conduisent à des améliorations significatives de la prise en charge et de la qualité de vie des patients, ainsi qu'à l'optimisation des systèmes de soins. L'innovation en santé englobe donc trois champs d'actions : l'innovation diagnostique et thérapeutique, l'innovation technologique et numérique, et l'innovation organisationnelle et comportementale (7).

Il est possible de faire un parallèle entre ces champs d'action et les trois grandes catégories d'innovation dans les essais cliniques. En effet on retrouve l'utilisation des nouvelles technologies en santé, les nouvelles méthodologies dans la mise en place de design d'étude innovant, ainsi que les nouvelles modalités de mise en application des protocoles (8). L'application des nouvelles technologies en santé permettent des avancées thérapeutiques et notamment le développement de la médecine

personnalisée. En 2020, 33% des essais cliniques initiés incluaient une technologie innovante, enregistrant ainsi une augmentation de 23% de ces essais entre 2000 et 2020 (8).

L'innovation thérapeutique nécessite une collaboration étroite entre tous les acteurs du système de soin : les chercheurs, les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique, les organismes de réglementation et les gouvernements. Elle repose sur une combinaison de recherche fondamentale, de développement technologique, d'essais cliniques rigoureux et d'investissement en capital.

Ainsi la R&D est un processus indispensable à l'innovation thérapeutique. Au cours des dernières années, le développement de nouveaux médicaments a été financé par les entreprises pharmaceutiques grâce à leur capacité d'investissement. En 2023, les 20 premiers laboratoires pharmaceutiques mondiaux, dont le laboratoire français Sanofi, investissaient 145,5 milliards de dollars dans la R&D, faisant de cette industrie un acteur majeur dans le domaine de l'innovation thérapeutique (9).

L'innovation thérapeutique présente à la fois un coût élevé et un risque financier majeur pour les entreprises : le temps nécessaire à la recherche mobilise d'importants capitaux sur une longue période, pour un résultat incertain. Peu de médicaments génèrent des gains suffisants pour couvrir l'ensemble des coûts de recherche et de développement engagés.

Aujourd'hui, l'émergence des thérapies géniques, des biotechnologies, ou des thérapies ciblées oriente la R&D et la recherche d'innovation vers une médecine de plus en plus personnalisée où le principe actif devient une composante d'une solution de santé qui intègre des dispositifs et/ou des programmes de suivi.

2 LES ACTEURS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

En Europe, le bon déroulement des essais cliniques est garanti par de nombreux acteurs dont les rôles et les fonctions sont clairement établis.

2.1 Promoteur

Selon le Code de la Santé Publique, Article L1121-1, le promoteur est « La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu » (2). Son rôle central consiste à concevoir, financer et superviser les essais cliniques, tout en veillant au respect des normes éthiques, réglementaires et de qualités applicables. Le promoteur assume la responsabilité globale du déroulement de l'essai, notamment en ce qui concerne la protection des droits des participants, la collecte des données, l'analyse des résultats et la diffusion des conclusions.

En France, les promoteurs d'essais cliniques sont soumis à des obligations strictes énoncées par la loi et réglementées par des instances telles que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

Le promoteur peut être qualifié de « commercial », c'est-à-dire réalisant un essai clinique afin d'exploiter les résultats à des fins lucratives. Dans le cas contraire, il est qualifié de « non-commercial », la plupart du temps institutionnel (INSERM, Centre Hospitalo-Universitaire, associations, etc.). Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union Européenne (UE) (8).

2.2 Investigateur

Selon le Code de la Santé Publique, Article L1121-1, un investigateur est « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu » (2). L'investigateur joue un rôle essentiel dans la mise en œuvre de l'étude, à travers le recrutement des participants, la collecte des données, le suivi du protocole et la communication avec le promoteur. Il veille à la sécurité des participants tout en assurant le respect des bonnes pratiques cliniques, des normes éthiques et réglementaires en vigueur. Son rôle contribue à garantir la validité scientifique de l'étude et à assurer la protection des droits et de la sécurité des participants.

L'investigateur est un professionnel de santé, en générale un médecin. Selon les Bonnes Pratiques Cliniques, celui-ci doit « posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour réaliser l'essai de façon appropriée, satisfaire à toutes les qualifications spécifiées dans les exigences réglementaires applicables » (11).

En France, lorsqu'un essai clinique se déroule dans plusieurs centres et comptent plusieurs investigateurs, le promoteur doit désigner un coordonnateur parmi les investigateurs participants à l'essai clinique.

2.3 Personnes se prêtant à la recherche

Les personnes se prêtant à la recherche sur la personne humaine sont des acteurs à part entière du bon déroulement des essais cliniques.

Les participants aux essais cliniques peuvent être des volontaires sains ou des patients atteints de la maladie ou du trouble pour lequel un traitement expérimental est développé. Qu'ils soient sains ou non, ces participants sont avant tout volontaires et doivent être informés des objectifs de l'étude, des risques potentiels et des bénéfices attendus.

L'inclusion des participants dans un essais cliniques et basé sur des critères d'inclusion et de non-inclusion. Ces critères, dont l'objectif est de garantir l'homogénéité des groupes et donc la robustesse et la fiabilité des résultats, sont fondés sur l'âge, le sexe, le type et le stade de la maladie, les antécédents médicaux, les maladies associées.

Un participant ne peut être inclus dans un essai clinique qu'après avoir exprimé son consentement libre et éclairé. Le consentement des participants est une condition essentielle et obligatoire à toute participation à la recherche clinique, garantissent les droits fondamentaux et le respect de la personne humaine (1).

2.4 Les autorités compétentes

Les autorités réglementaires, ou autorités compétentes, de chaque pays européen jouent un rôle essentiel dans la supervision et la régulation des essais cliniques en Europe. Travaillant en étroite collaboration et agissant à travers des organismes tels que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), elles assurent la conformité des essais cliniques aux normes européennes de sécurité, d'éthique et de qualité.

Leur responsabilité principale consiste à évaluer le bienfondé scientifique des essais clinique à travers l'évaluation de leur conception, des protocoles de recherche et des données soumises par les promoteurs. Afin de garantir la protection des participants, les autorités réglementaires évaluent les plans de gestion de risque. Ils veillent également à ce que les essais soient menés en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les exigences réglementaires applicables.

Enfin, l'approbation de l'autorités réglementaire nationale est une étape essentielle à l'initiation d'un essai clinique sur son territoire, assurant ainsi l'intégrité et la fiabilité des données recueillies dans le cadre de l'essai clinique (1).

En France, l'autorité compétente qui garantit l'accessibilités aux produits de santé et leurs sécurités d'emploi est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Concernant les essais cliniques, l'ANSM évalue et autorise les essais cliniques se déroulant sur le territoire Français. Cette évaluation a pour but de garantir la sécurité et la qualité des médicaments expérimentaux ainsi que la sécurité des participants aux essais cliniques (12).

L'ANSM joue un rôle complémentaire à celui des comités de protection des personnes.

2.5 Les comités de protection des personnes

Les comités d'éthiques, dit comités de protection des personnes (CPP) en France, sont définis dans le Règlement Européen n°536/2014 comme des « organismes indépendant instaurés dans un État membre conformément au droit dudit État membre et habilité à émettre des avis aux fins du présent règlement, en tenant compte de l'avis de personnes profanes, notamment des patients ou des associations de patients » Une autorisation préalable d'un comité d'éthique est nécessaire à la réalisation d'un essai clinique dans chaque pays d'Europe.

Ainsi les comités d'éthiques, ou CPP, sont des structures mises en place dans le cadre de la protection des personnes participant à des recherches biomédicales. Leur principal rôle est de veiller à la sécurité, à l'éthique et au respect des droits des participants tout au long du processus de recherche.

En France, les CPP sont désignés et agréés par le ministre chargé de la santé et sont encadrés par le Code de la Santé Publique (CSP). Ceux-ci sont « composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine de la recherche impliquant la personne humaine et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques », selon l'Article L1123-2 du CSP (2), afin de garantir une neutralité et une objectivité dans l'évaluation des essais cliniques.

Leur rôle est d'évaluer les projets d'essais cliniques soumis par les promoteurs afin de s'assurer que la balance bénéfices apportés versus risques encourus soit en faveur des participants à la recherche. Ils s'assurent que les participants reçoivent les informations nécessaires et consentent de manière libre et éclairé. Ils font le suivi des essais cliniques et peuvent, en cas de problème, demander des mesures correctives ou même suspendre l'étude si nécessaire.

2.6 L'Agence Européenne du médicament

L'Agence européenne des médicaments (EMA), créée en 1995, est un réseau européen regroupant plus de 40 autorités réglementaires nationales de pays européens. Cette structure permet des

échanges et un flux constant d'informations concernant l'évaluation scientifique, la qualité et la sécurité des médicaments dans l'UE.

L'EMA, via son Comité des médicaments à usage humain (CHMP), examine les données issues des résultats d'essais cliniques réalisés par les entreprises pharmaceutiques pour accorder ou non des AMM pour ces médicaments au sein de l'UE (13).

Les évaluations sont basées sur des critères purement scientifiques et déterminent si les médicaments concernés répondent ou non aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessaires conformément à la législation de l'UE.

L'EMA tant à développer l'UE en tant que centre compétitif pour les essais cliniques innovants, en jouant un rôle central et majeur dans la coordination des pays européens hébergeant et évaluant les essais cliniques et dans le maintien des systèmes informatiques et bases de données européennes pour les essais cliniques.

L'Agence copilote également le programme d'accélération des essais cliniques innovants "Accelerating Clinical Trials in the EU" (ACT EU), en collaboration avec les chefs d'agences de médicaments (HMA) et la Commission européenne (CE).

3 EVOLUTION DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE EUROPEEN

L'encadrement réglementaire de la recherche clinique est essentiel afin de garantir la protection des personnes qui s'y prêtent et pour définir les responsabilités de chacun des acteurs impliqués. Bien que les grands principes éthiques aient été posés dès 1947 avec le Code de Nuremberg, ce cadre réglementaire est relativement récent au niveau européen avec le développement de réglementations nationales dans les années 1980-1990 et la première directive européenne relative aux essais cliniques en 2001. Ces nombreux textes et lois ont permis l'évolution du contexte réglementaire en Europe et ont servi de base à l'élaboration du règlement européen 536/2014.

3.1 Code de Nuremberg

Le Code de Nuremberg est adopté en 1947 à la suite du « procès des médecins de Nuremberg » et en réponse aux atrocités perpétrées par les médecins nazis au cours de la Seconde Guerre Mondiale (14). Ce procès condamne les crimes contre l'humanité et notamment les expérimentations inhumaines menées sur des prisonniers des camps de concentration, causant des souffrances atroces et la mort de nombreux individus.

Basé sur le serment d'Hippocrate, le code de Nuremberg vise à encadrer l'expérimentation médicale et devient un document éthique fondamental dans le domaine de la recherche médicale. Ce texte énonce 10 principes éthiques devant guider la recherche médicale impliquant des êtres humains :

- « 1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel
2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.

3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et ou dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui effectuent les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit faire en sorte d'écarter du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental. » (14)

En conclusion, le Code de Nuremberg est un document clé qui dans l'établissement des normes éthiques pour la recherche médicale impliquant des êtres humains, soulignant l'importance de la dignité et de la protection des droits humains. Il a servi de base à de nombreuses déclarations et réglementations ultérieures, notamment la Déclaration d'Helsinki, qui est aujourd'hui une référence mondiale en matière d'éthique de la recherche médicale.

3.2 Déclaration de Helsinki

La Déclaration d'Helsinki, élaborée en 1964 par L'Association Médicale Mondiale, est un document éthique essentiel dans le domaine de la recherche médicale (15).

Cette déclaration est définie comme « un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables » (15) dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci prolonge le Code de Nuremberg et met l'accent sur l'importance de l'information et du consentement éclairé des participants.

Elle a depuis été révisée plusieurs fois pour tenir compte des évolutions scientifiques et éthiques. La première révision majeure de la Déclaration d'Helsinki, effectuée en 1975 à Tokyo, a introduit des principes clés tels que l'exigence d'un comité d'éthique de la recherche indépendant pour évaluer les protocoles de recherche et la reconnaissance de la responsabilité des chercheurs de préserver la vie et la santé des participants.

La Déclaration d'Helsinki, considérée comme une référence majeure en matière d'éthique de la recherche médicale, a été largement adoptée à travers le monde. Elle a joué un rôle important dans l'élaboration de réglementations nationales et internationales sur la recherche impliquant des êtres humains.

En Europe, la Déclaration d'Helsinki a constitué un cadre normatif pour les médecins chercheurs, car il n'existait pas de législation interne spécifique à la protection des participants à la recherche. Par la suite, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a considéré la Déclaration d'Helsinki comme une référence pour les recherches menées en dehors de la réglementation américaine.

Il est important de souligner que le cadre législatif et réglementaire des pays européens en matière de recherche médicale est relativement récent. Ce n'est qu'à partir des années 1980 que des réglementations nationales spécifiques ont émergé, visant à garantir la protection des personnes participant à des recherches.

Depuis 2016, la Déclaration d'Helsinki est complétée par la Déclaration de Taipei sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques.

3.3 Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont définies, dans la ligne directrice ICH E6 (R2), comme étant « une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l'enregistrement et la communication d'essais impliquant la participation de sujets humains. » (11).

Ces lignes directrices ont été rédigées par Le Conseil international pour l'harmonisation (ICH), anciennement Conférence internationale sur l'harmonisation, et mise en œuvre en 1997.

Les années 1960 à 1970 sont marquées par de nombreux scandales majeurs dans le domaine médical, notamment l'affaire du Tuskegee Syphilis Study aux États-Unis, où des patients atteints de syphilis ont été laissés sans traitement pour observer l'évolution naturelle de la maladie (14), et le scandale des malformations infantiles causées par le Thalidomide en Europe. C'est à la suite de ces scandales et des différentes déclarations éthiques internationales que de nombreux pays ont fait évoluer rapidement leurs lois encadrant l'évaluation des données sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des nouveaux médicaments.

Cependant les divergences entre les pays entraînaient des freins à la commercialisation des médicaments à l'échelle mondiale. De son côté l'UE développe des directives et réglementations communes à l'ensemble des pays membres afin d'harmoniser les exigences réglementaires. Dans le même temps, des discussions ont eu lieu entre l'Europe, le Japon et les États-Unis évoquant une volonté d'harmonisation et créant ainsi le Conseil international pour l'harmonisation.

Aujourd'hui le développement, la commercialisation et la distribution des médicaments s'appuient sur de nombreux textes internationaux harmonisés : Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros, les Bonnes Pratiques de Laboratoire et les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (17). Le respect de ces normes garantit au public la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques tout au long de leur cycle de vie.

L'objectif des lignes directrices de l'ICH sur les BPC est de fournir une norme unifiée pour l'UE, le Japon et les États-Unis afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques par les autorités réglementaires de ces juridictions.

3.4 Directive 2001/20/CE

A partir de 1980, en réponse aux scandales en lien avec des produits de santé et pour faire suite aux différentes déclarations éthiques, des lois et réglementations nationales spécifiques commencent à émerger.

En Europe, la France sera pionnière dans ce domaine en adoptant la loi Huriet-Sérusclat sur la recherche biomédicale, reprenant les aspects éthiques de la Déclaration d'Helsinki, le 22 décembre 1988 (15). Elle sera intégrée au Code de la Santé Publique en tant que livre II bis « Protection des personnes qui se prêtent à la Recherche biomédicale ». Cette loi insiste donc sur la protection des individus se prêtant à la recherche clinique et sur l'obtention de leur consentement libre et éclairé. Elle sera la première loi française à encadrer l'organisation des essais cliniques et à définir un cadre légal prévoyant des sanctions pénales en cas de non-respect de ces dispositions. Cette loi initie également la création de Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, appelés CCPPRB, qui se répartissent sur le territoire français et donnent un avis consultatif sur les protocoles de recherche biomédicale en se concentrant sur les exigences éthiques.

Au niveau Européen, de nombreux pays ont mis en place leur propre législation pour réglementer les essais cliniques transposant en loi nationale la déclaration d'Helsinki. Les différentes exigences en fonction des pays européens étaient un obstacle à la réalisation d'essais cliniques multicentriques européens, engendrant également des difficultés de comparaison des résultats de ces essais.

La situation évoluera à partir de 1995 avec la création de l'Agence européenne des médicaments (EMA). L'EMA a progressivement élaboré des directives harmonisées pour réglementer les essais cliniques à travers l'UE afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments tout en protégeant les droits et le bien-être des participants.

Dans le but d'harmoniser et de simplifier la législation des pays de l'UE, est adopté le 4 avril 2001, la Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (19).

Les objectifs de cette directive est l'harmonisation des exigences réglementaires et éthiques, via l'implémentation des standards des BPC, et l'harmonisation des procédures d'évaluation dans les états membres par la création de comité d'éthique dans tous les pays. En effet, est introduite la notion d'autorisation unique obligatoire à obtenir avant le début d'un essai dans un Etat membre, via une évaluation scientifique par une autorité compétente, la plupart du temps l'autorité de santé du pays concerné, et une évaluation éthique par un comité d'éthique.

De plus, cette directive amène la notion de centralisation des données issues des essais cliniques par la création de deux plateformes européennes. EudraCT est la base de données qui enregistre toutes les informations sur les essais cliniques menés dans au moins un pays de l'UE, les résultats des essais cliniques y sont également renseignés par le promoteur. Eudravigilance est un système de gestion et d'évaluation des données de sécurité des essais cliniques de médicament par l'analyse des informations sur les effets indésirables. En effet, les effets indésirables graves font l'objet d'une notification immédiates par les promoteurs. Ces bases de données servent de point d'ancrage à la centralisation et la transparence apportées par la directive 2001/20/CE.

Par la suite d'autres directives et réglementations ont été établies afin de consolider cette harmonisation européenne et de constituer des bases juridiques et réglementaires pour la conduite des essais cliniques de médicaments, notamment la Directive 2003/94/CE de la Commission du 8

octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (20), et la Directive 2005/28/CE de la commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (21).

L'approbation des médicaments et la surveillance de leur sécurité et de leur efficacité dans l'UE feront aussi l'objet de réglementations, permettant de renforcer la protection des patients et la confiance dans les médicaments disponibles sur le marché européen. Parmi lesquels sont cités :

- La Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette directive établit les principes et les procédures réglementaires pour l'approbation, la surveillance et la commercialisation des médicaments dans l'Union européenne (22).
- Le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (23).

Ce règlement renforce le rôle de l'EMA fondé en 1995 notamment par l'ajout de compétence en pharmacovigilance et par suite d'un élargissement de l'Union Européenne.

La directive 2001/20/CE, bien qu'ayant contribué à une certaine harmonisation et à l'amélioration de la protection des patients, n'a pas suffi à effacer toutes les disparités dans les exigences réglementaires des différents pays européens. En effet, une directive n'a pas le même poids juridique qu'un règlement et n'est mis en œuvre qu'à travers la législation nationale de chaque Etat Membre. Ces divergences entraînaient de nombreuses difficultés pour les promoteurs, et des freins à la mise en place d'essais cliniques d'envergure, notamment à cause des processus d'évaluation fragmentés pour les demandes d'essais cliniques multinationaux. Le règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été construit dans une volonté de résolution de ces problématiques.

3.5 Vers le règlement européen n°536/2014

Le règlement (UE) n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (REC), a été adopté le 16 avril 2014 et abroge la directive 2001/20/CE (1).

Ce règlement a été mis en place dans le but de palier aux problématiques découlant de la directive 2001/20/CE. Celui-ci vise à harmoniser les processus de soumission, d'évaluation et de surveillance des essais cliniques afin de faciliter l'accès des patients aux traitements en renforçant l'attractivité de l'Europe en matière d'essais cliniques et en augmentant la transparence et l'accès aux données issues de ces essais. L'objectif est de faire de l'UE un territoire attractif et compétitif pour le développement de nouvelles thérapies innovantes en redynamisant la recherche clinique.

Avant l'adoption de ce règlement, les procédures relatives aux essais cliniques variaient considérablement d'un pays à l'autre au sein de l'UE, entraînant des délais et des coûts importants pour les promoteurs de médicaments. Le règlement simplifie les processus d'évaluation et d'approbation des essais cliniques de médicaments dans l'UE en réduisant les exigences administratives. L'objectif principal est de faciliter la conduite d'essais cliniques multicentriques en

instaurant une procédure d'autorisation unique pour les Etats Membres de l'UE et de l'Espace Economique Européen (EEE). En éliminant les obstacles administratifs et en harmonisant les exigences réglementaires, le règlement vise à accélérer le processus d'approbation des essais cliniques tout en garantissant un haut niveau de protection des participants à l'étude.

Un autre objectif de ce règlement est d'apporter plus de transparence en lien avec les essais cliniques en Europe. Les essais cliniques en cours sont enregistrés sur une base de données européenne accessible au public permettant une meilleure accessibilité aux informations et favorisant la confiance du public dans la recherche médicale en Europe. Cette augmentation de la transparence s'inscrit dans un cadre éthique et de protection des données tant pour les patients que pour les promoteurs.

L'évolution majeur de ce règlement est la mise en place de la plateforme européenne CTIS (Clinical Trial Information System). Ce système d'information mis en place et régulé par l'EMA est un point d'entrée unique pour toutes les procédures, l'accès aux résultats et aux informations relatifs aux essais cliniques. Celle-ci est accessible aux promoteurs industriels et institutionnels des pays concernés, aux autorités de santé de ces pays, ainsi qu'au grand public à travers trois espaces numériques distincts. CTIS est donc l'évolution majeur de ce règlement permettant d'allier harmonisation, simplification des procédures, et transparence.

Les évolutions apportées par ce règlement seront abordées de manière plus détaillée dans la seconde partie.

PARTIE II – UNE HARMONISATION EUROPEENNE : LE REGLEMENT EUROPEEN 536/2014

Le 31 janvier 2022, le règlement (UE) n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (1) est entré en vigueur, abrogeant la directive 2001/20/CE qui réglementait les essais cliniques au sein de l'UE.

Ce règlement assure la transition d'un cadre réglementaire complexe et fractionné vers la mise en application de procédures simplifiées, harmonisée et centralisées. Tout cela en favorisant la transparence et en continuant de garantir un haut niveau de sécurité pour les patients. La mise en place d'une base de données européenne unique, CTIS (Clinical Trial Information System), permet d'améliorer le partage de l'information et la collaboration des pays membres de l'UE dans des prises de décisions collectives.

Ces objectifs défendus par le nouveau règlement permettent de faciliter la conduite des essais cliniques au sein de l'UE et de l'EEE, notamment les essais cliniques multinationaux et d'envergures devant permettre de favoriser le développement de thérapies innovantes.

Dans cette partie seront détaillées les principales dispositions réglementaires, évolutions clés et procédures en lien avec ce règlement.

1 DEFINITION ET ROLES ET RESPONSABILITES

1.1 CTIS : Définition

Selon le chapitre XIV du REC (1), deux infrastructures dédiées aux essais cliniques au sein de l'UE sont mises en place par l'EMA : un portail et une base de données.

Ce portail et cette base de données mis en place par l'EMA, en collaboration avec les Etats Membres et la Commission Européenne, sont regroupés sous le système d'information européen pour les essais cliniques : CTIS.

CTIS est le support de la mise en application des nombreux objectifs du REC : la centralisation des données, l'harmonisation des procédures et la transparence.

Selon l'article 80 du REC, le portail est défini comme un « point d'entrée unique pour la transmission de données et d'informations relatives aux essais cliniques » et « doit permettre une utilisation conviviale » (1).

Le CTIS est donc l'outil incontournable pour la soumission d'informations sur les essais cliniques dans l'UE. Il prend en charge les processus opérationnels quotidiens des autorités et des promoteurs tout au long du cycle de vie d'un essai clinique grâce à des outils de collaboration, à des flux de travail et à des dispositifs de production de rapports et de gestion de documents. Cette plateforme permet également la centralisation de tous les échanges entre les autorités, nationales ou européennes, et les promoteurs.

1.2 Rôles des Etats Membres de l'UE

La mise en place de ce règlement et de la plateforme européenne CTIS a pour objectif de renforcer le rôle des Etats Membres en améliorant le partage de l'information et leur collaboration dans les prises de décisions.

On nomme « Etats Membres » les états faisant partie de l'UE ou de l'EEE auxquels s'appliquent le règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques.

Les Etats Membres sont responsables des essais cliniques se déroulant sur leur territoire et sont impliqués tout au long du cycle de vie d'un essai clinique. En effet, selon l'article 77 du REC (1), ils ont le pouvoir de prendre des mesures correctives comme de suspendre un essai clinique ou de révoquer une autorisation sur leur territoire. Les Etats Membres sont également responsables d'inspection afin contrôler le respect du règlement par les acteurs des essais cliniques et d'auditer si un besoin est identifié.

Les Etats Membres sont à leur tour susceptibles d'être inspectés et auditionnés par la Commission Européenne, chargée de vérifier qu'ils respectent et font appliquer le règlement.

Au cours de la procédure d'évaluation initiale, les Etats Membres peuvent se voir attribuer différents rôles, leur assignant une implication plus ou moins importante au cours du cycle de vie d'un essai clinique donné. Ces rôles sont détaillés dans les sous-chapitres suivants.

1.2.1 Etat Membre Concerné

Selon le règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques, on désigne un Etat Membre Concerné (EMC) tout « État membre dans lequel une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle a été introduite » (1).

Ainsi les EMC correspondent à l'ensemble des pays dans lesquels se déroule ou doit se dérouler un essai clinique pour lequel une demande d'évaluation a été soumise.

1.2.2 Etat Membre Rapporteur

Un « État Membre Rapporteur » (EMR) est nommé parmi les Etats Membres Concernés, pour toute demande initiale d'autorisation d'essai clinique. Cet Etat Membre Rapporteur est proposé par le promoteur et, une fois désigné, sera responsable de l'évaluation de la demande d'évaluation initiale. Celui-ci est également le point de communication entre les Etats Membres Concernés et le promoteur (1).

Cet Etat Membre Rapporteur est désigné pour un essai clinique donnée, et est nommé pour toutes les procédures au cours du suivi du cycle de vie de l'essai clinique en question.

1.2.3 Etat Membre responsable de l'évaluation de la sécurité

Pour les nouvelles substances actives, il est prévu par le REC, la nomination d'Etats Membres responsables de l'évaluation de sécurité.

Ces dispositions sont prévues par le règlement d'exécution (UE) n°2022/20 de la Commission du 7 janvier 2022, portant sur les modalités d'application du règlement (UE) n°536/2014 du Parlement

européen et du Conseil en ce qui concerne la mise en place des règles et procédures de coopération entre les États Membres dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des essais cliniques (24).

Ainsi le rôle des États Membres responsables de l'évaluation de la sécurité est d'évaluer « les informations présentées comme des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus et les informations figurant dans les rapports annuels de sécurité » (24). Celui-ci évalue ces informations pour tous les essais cliniques impliquant des médicaments expérimentaux qui contiennent la même substance active qu'ils soient « utilisés dans un ou plusieurs essais cliniques gérés par le même promoteur ou par des promoteurs différents » (24).

De plus, il existe un « Etat Membre principal responsable de l'évaluation de la sécurité » responsable de la coordination des « évaluations de sécurité relatives à différentes substances actives dans un ou plusieurs essais cliniques effectuées par plusieurs États Membres responsables de l'évaluation de la sécurité » (24).

Dans ce contexte d'échange accrue entre les Etats Membres, l'Etat Membre responsable de l'évaluation de sécurité a également pour mission de « soutenir, à la demande de l'État Membre Rapporteur, l'évaluation des aspects liés aux informations de référence sur la sécurité » (24). Il est également responsable « de soumettre des rapports d'évaluation ou des recommandations relatives à la sécurité de la substance active » (21) lors des procédures d'évaluation afin que tous les Etats Membres Concernés aient le même niveau d'information.

Ainsi ces Etats Membres désignés sont responsables de l'évaluation de la sécurité des nouvelles substances actives et des médicaments expérimentaux contenant ces nouvelles substances actives. Cette évaluation de la sécurité des médicaments expérimentaux tient une place primordiale au cœur de la régulation des essais cliniques afin de garantir la sécurité des patients participants à ces essais.

1.3 Rôle de l'EMA

L'Agence Européenne du Médicament (EMA – European Medicines Agency), est fondée 1995 et son rôle est renforcé en 2004 par le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil (20). En tant qu'agence de réglementation européenne, l'EMA est responsable de l'évaluation scientifique, de l'autorisation et du suivi des médicaments dans l'UE.

Dans le contexte des essais cliniques, l'EMA garantit la sécurité et l'efficacité des médicaments utilisés dans les études. Son rôle principal est de fournir des conseils et des orientations aux promoteurs pour s'assurer que les études sont menées conformément aux normes éthiques et scientifiques en vigueur.

Aujourd'hui, au-delà des missions de pharmacovigilance et d'avis scientifique, le rôle de l'EMA est renforcé par le règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques.

En effet, l'Agence joue un rôle central dans la coordination des autorités réglementaires nationales européenne et travaille en étroite collaboration avec les pays membres de l'UE pour coordonner l'évaluation des essais cliniques multicentriques. Ce soutien à la collaboration se matérialise par la mise en place de la plateforme européenne CTIS. Cela permet d'assurer une approche harmonisée et cohérente dans toute l'Europe, en évitant la duplication des évaluations et en réduisant les délais.

En plus de l'évaluation scientifique, l'EMA est également responsable de la surveillance continue des essais cliniques en cours. Elle veille à ce que les données de sécurité et d'efficacité soient régulièrement évaluées et que les risques soient identifiés rapidement. Si nécessaire, elle peut prendre des mesures

pour protéger la santé publique, telles que la suspension ou le retrait d'une autorisation de mener un essai clinique.

En ce qui concerne la réglementation des essais cliniques en Europe, l'EMA joue un rôle clé dans l'élaboration et la révision des lignes directrices réglementaires, Foire aux questions, formations et toutes documentations utiles aux promoteurs. Ces lignes directrices fournissent des recommandations aux promoteurs d'essais cliniques sur la conception, la conduite et la documentation des études. Elles garantissent également que les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'essai sont protégés. L'Agence a pour rôle de constituer et tenir à jour la base de données européenne de déclaration des effets indésirables : Eudravigilance (1).

1.4 Période de transition

Le REC, adopté le 16 avril 2014, est entré en vigueur à partir du 31 janvier 2022. Ce délai entre le vote et la mise en application s'explique par le fait que la mise en vigueur du règlement dépendait de la publication d'un avis par la Commission Européenne, publié le 31 juillet 2021, évaluant la pleine opérationnalité du portail CTIS.

Il était prévu une période de transition de 3 ans comportant différentes étapes clés afin que les différents acteurs des essais cliniques au sein de l'UE, tant les promoteurs que les autorités se préparent à la mise en place des dispositions prévues par le règlement en vigueur.

Les étapes de cette période de transition étaient organisées selon l'échéancier décrit en Figure 3 ci-dessous.

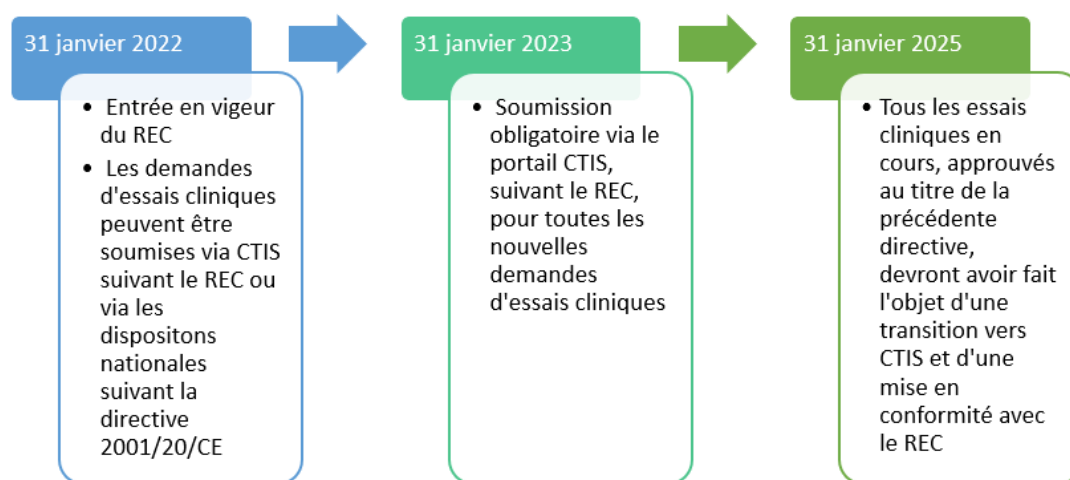


FIGURE 3 : DEROULEMENT DE LA PERIODE DE TRANSITION

Au cours de cette période de transition, les dispositions de la directive 2001/20/CE cohabitaient avec celle du REC. En effet les essais cliniques approuvés aux termes de la précédente directive et ne se poursuivant pas après le 31 janvier 2025 n'étaient pas soumis à une obligation de transition vers le nouveau règlement.

Cette période de transition devait permettre aux promoteurs de s'assurer que leurs essais cliniques étaient en conformité avec les exigences réglementaires applicables. Au terme de celle-ci, soit depuis

le 21 janvier 2025, tous les essais cliniques se déroulant au sein de l'UE doivent apparaître sur le portail CTIS et suivre les dispositions réglementaires du REC.

Pour que la transition soit réalisée sans interrompre un essai en cours, des lignes directrices étaient mises à dispositions des promoteurs via le réseau européen de réglementation des médicaments ou sur le site du CTIS.

Les modalités de mise en conformité avec le REC et de transition vers CTIS prévoyaient que le promoteur dépose un dossier de demande initiale sur le portail CTIS. Ce dossier devait s'appuyer sur les dossiers déjà évalués et approuvés par les Etats Membres dans lesquels se déroulait l'essai en cours. Cette demande devait comporter tous les éléments requis par le REC et déposés sur CTIS. Pour les essais cliniques multinationaux, un protocole d'essai clinique harmonisé et/ou consolidé était attendu, le protocole devant être le même dans tous les pays concernés.

2 CTIS : UNE PLATEFORME COMMUNE EUROPEENNE

CTIS, Clinical Trial Information System, est le point d'entrée unique pour l'information sur les essais cliniques dans l'Union Européenne (UE) et dans l'Espace Economique Européen (EEE). Ce système permet la mise en application du REC et de ses objectifs.

2.1 Fonctionnalités des espaces de travail

CTIS est structuré en trois accès numérique distincts : deux espaces de travail restreints et sécurisés, accessibles uniquement aux utilisateurs enregistrés, à destination des promoteurs et des autorités compétentes des Etats Membres ; et un site internet librement accessible au grand public. La Figure 4 représente schématiquement ces trois espaces numériques (25).

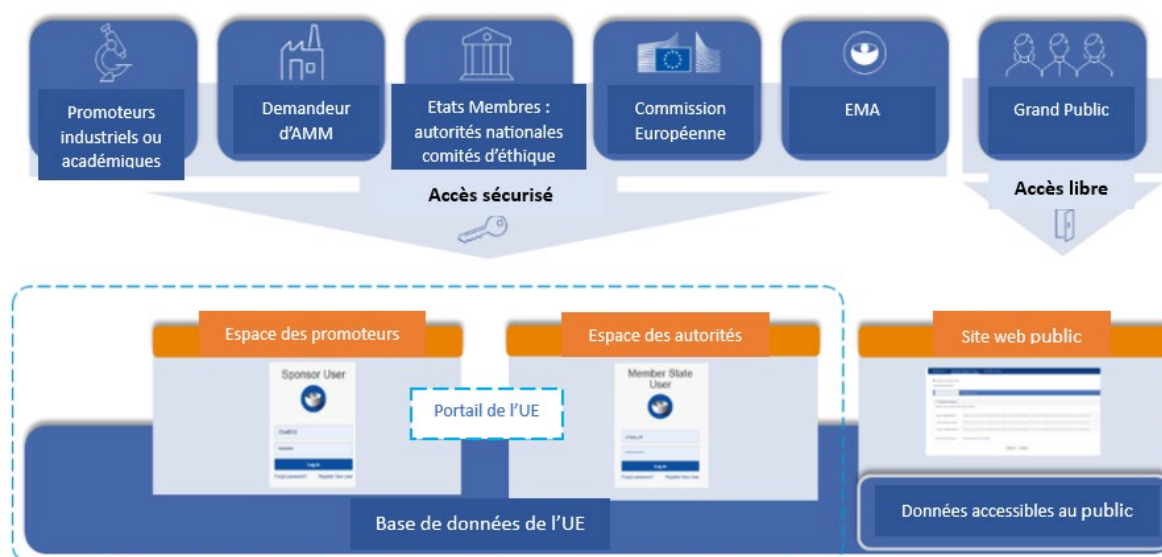


FIGURE 4 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES ESPACES NUMERIQUE DU CTIS (25)

Les espaces de travail sécurisés sont accessibles aux utilisateurs inscrits et rattachés à une entité possédant un espace de travail tel qu'un Etat Membre ou un organisme promoteur, industriel ou académique.

Ces espaces de travail sécurisés doivent permettre de faciliter la réalisation des procédures liés aux essais cliniques et la fluidité de la collaboration des acteurs.

2.1.1 Des fonctionnalités communes

Malgré des espaces de travail distincts avec des fonctionnalités spécifiques reflétant les rôles et responsabilités des différents acteurs impliqués dans le cycle de vie d'un essai clinique, les utilisateurs du CTIS partagent également un ensemble de fonctionnalités communes (25). Ces fonctionnalités permettent de simplifier la réalisation des actions nécessaires. Ces modalités sont communes aux espaces de travaux dédiés aux promoteurs et ainsi qu'à celui dédiés aux autorités compétentes des Etats Membres.

Une fonctionnalité de recherche permet aux utilisateurs d'obtenir des informations pertinentes sur un essai en particulier, telles que l'état d'avancement, le promoteur, le ou les États Membres Concernés, le domaine thérapeutique ou la substance active. Ils peuvent ainsi avoir accès aux informations sur les essais stockés dans la base de données. Les utilisateurs peuvent rechercher des essais à l'aide d'une fonctionnalité de recherche de base ou plus ciblée. Cependant il est à noter que ne seront visibles que les essais pour lesquels une soumission a été effectuée ou un avis final est rendu.

Les espaces de travail disposent d'un système de notifications et d'alertes permettant aux utilisateurs de surveiller les messages déclenchés par des événements survenus au cours du cycle de vie d'un essai clinique auxquels ils participent ou d'alertes liées à des actions à effectuer au cours d'une procédure.

Ce portail propose également des fonctionnalités permettant la définition de rôle et responsabilité au sein d'un même organisme afin de gérer des flux de travail et de faciliter la coopération. Les utilisateurs peuvent réaliser des tâches, au sein d'une même organisation, en fonction des autorisations qui leur sont attribuées et de leurs responsabilités respectives dans un essai clinique. Ces rôles peuvent être définis pour une durée donnée et avec une portée spécifique, c'est-à-dire permettant l'accès à tous les essais d'une organisation ou pour un essai spécifique. Des rôles d'administrateurs sont définis afin de gérer les rôles et les autorisations des utilisateurs de leur organisation. Seul le rôle de super administrateur, équivalent au rôle d'administrateur le plus élevé, doit être validé par l'EMA et pourra ensuite attribuer les rôles au sein de son organisation. L'attribution des rôles aux utilisateurs, leur permet de pouvoir effectuer des actions au nom de leur organisation affiliée. Cela permet par exemple aux promoteurs de définir des rôles tout au long du processus d'un essai clinique. En effet certaines étapes peuvent dépendre de services supports différents au sein d'une entreprise pharmaceutique : affaires réglementaires, affaires médicales, pharmacovigilance, assurance qualité, opération clinique et autre.

Enfin, grâce à cette nouvelle interface, la soumission et l'évaluation des rapports annuels de sécurité est facilitée. En effet, il est désormais possible pour les promoteurs de soumettre les rapports annuels de sécurité d'un essai via la plateforme CTIS. Les autorités compétentes des EMC ont ainsi accès aux rapports annuels de sécurité et peuvent, via leur espace sécurisé, les évaluer et rendre des décisions.

2.1.2 Espace sécurisé dédié aux promoteurs

Parmi les deux espaces de travail sécurisés du CTIS, l'un est accessible aux promoteurs commerciaux et non commerciaux. Celui-ci permet aux promoteurs et à l'organisation dont ils dépendent d'avoir accès à des fonctionnalités et outils soutenant la préparation, la compilation et la soumission des informations et données liées aux essais cliniques aux fins d'évaluation par les États Membres Concernés.

Le cycle de vie d'un essai clinique est rythmé par de nombreuses soumissions, les fonctionnalités et outils du CTIS permettent la réalisation actions suivantes :

- Créer et soumettre des demandes initiales d'autorisation d'essais cliniques
- Réaliser le suivi du cycle de vie des essais cliniques
- Répondre aux demandes d'informations reçues au cours des procédures d'évaluation
- Soumettre les rapports annuels de sécurité relatifs à l'utilisation d'un médicament expérimental
- Soumettre le rapport de fin d'étude
- Chercher des informations sur les essais cliniques et sur les demandes d'autorisation

Les fonctionnalités du CTIS permettent la définition de rôles et responsabilités via l'administration des utilisateurs au sein de l'espace d'une organisation. Les promoteurs ont accès à un certain nombre de rôle spécifique tel que « viewer » celui qui peut voir, « preparer » celui qui prépare et « submitter » celui qui soumet, permettant d'impliquer les acteurs concernés au niveau souhaité et de répartir les tâches au sein d'une même organisation (26). Ces rôles sont définis en cascade, tel que présenté en Figure 5 ci-dessous.

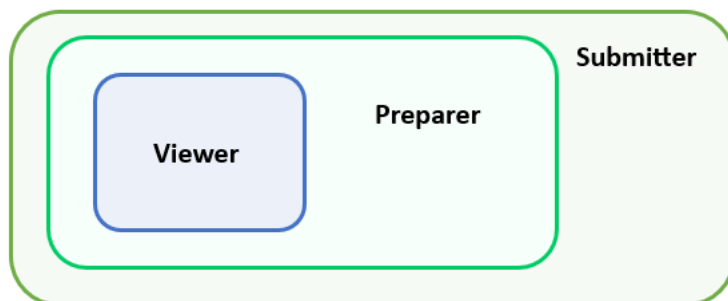


FIGURE 5 : ROLES ET RESPONSABILITES EN CASCADE DANS CTIS

Le rôle de « viewer », celui qui peut voir, permet de voir et de télécharger des données ou des documents dans différents formats.

Le « preparer », celui qui prépare, possède les mêmes autorisations que celles de « viewer » avec une possibilité supplémentaire de créer, modifier, sauvegarder, télécharger ou supprimer des éléments au stade de brouillon.

Enfin, le rôle « submitter », celui qui soumet, possède des autorisations supplémentaires aux rôles « viewer » et « preparer » et peut soumettre des données et documents sur la base de données CTIS, de même que supprimer ou mettre à jour des données précédemment téléchargées dans la base de données.

Ces rôles sont attribués à des utilisateurs qui peuvent par la suite réaliser des activités spécifiques dans CTIS, pour un essai clinique donné ou pour tous, au sein de leur organisation.

2.1.3 Espace sécurisé dédié aux autorités compétentes

Un espace de travail sécurisé est accessible aux autorités compétentes nationales et comités d'éthique des Etats Membres, à la Commission Européenne, ou encore à l'EMA. Il soutient les activités des États Membres et de la Commission Européenne en matière d'évaluation et la supervision des essais cliniques.

Les fonctionnalités et outils de leur espace de travail permet la réalisation des actions suivantes :

- Evaluation et décision concernant les demandes initiales d'autorisation d'essais cliniques
- Sélection des Etats Membres Rapporteurs
- Envoi de questions aux promoteurs concernant une procédure en cours
- Supervision des essais cliniques : prises de décisions, de mesures correctives, enregistrement des rapports d'inspection
- Evaluation des rapports annuels de sécurité
- Contrôle de l'Union via CTIS

Tout comme l'espace de travail des promoteurs, les fonctionnalités du CTIS permettent la définition de rôles et responsabilités via l'administration des utilisateurs également au sein de l'espace dédiée d'une autorité (26). Les administrateurs d'un Etat Membre peuvent déléguer les autorisations de gestion des utilisateurs à des administrateurs d'organisations nationales, qui peuvent être des autorités compétentes nationales, telle que l'ANSM en France, ou des comités d'éthique. Les administrateurs des organisations nationales ne pourront attribuer des rôles et autorisations uniquement au sein de leur propre organisation.

2.2 Accès libre pour les patients

Un enjeu majeur de la mise en place de ce nouveau règlement est la promotion de la transparence dans la réalisation des essais cliniques en Europe.

En effet, à l'ère d'internet et du développement du numérique, le grand public a un accès facilité aux informations de santé. Les patients sont de plus en plus informés sur leur pathologie, les traitements existants ou en développement et les risques associés. Cependant, ces démarches de recherche de l'information sont malheureusement parfois entachées par un nombre important de sources d'informations sur internet dont la véracité et la fiabilité ne sont pas toujours vérifiées. De plus, les médias jouent un rôle important dans la formation de l'opinion publique. Des reportages sensationnalistes sur des problèmes liés à la recherche clinique peuvent renforcer la méfiance du grand public. Un exemple au cours de ces dernières années est la crise du Covid-19 avec la multiplicité des reportages, articles, avis scientifiques ou encore commentaires sur les réseaux sociaux, entraînant une méfiance accrue du grand public dans le système de santé européen.

C'est pourquoi, cette augmentation de la transparence passe notamment par la mise à disposition d'informations sécurisées relatives aux essais cliniques aux patients, aux professionnels de santé et au grand public. Cette mise à disposition des informations est permise par la mise en place du portail CTIS et un accès libre spécifique au grand public.

Cet accès grand public s'effectue via un site internet qui comporte des informations détaillées sur tous les essais cliniques autorisés dans l'UE et l'EEE (1). Grâce à ce portail, les citoyens européens ont désormais la possibilité de trouver facilement des informations fiables sur les essais cliniques en cours dans différents pays de l'UE et de l'EEE.

Les utilisateurs peuvent rechercher des essais cliniques spécifiques, en fonction de la maladie, du pays ou encore de la phase de l'essai. En plus de faciliter la recherche d'essais cliniques, le portail CTIS fournit également des informations détaillées sur chaque essai, telles que les objectifs de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion, les résultats attendus, les sites de recherche. Cela permet aux patients de prendre des décisions éclairées en ce qui concerne leur participation éventuelle à un essai clinique. A la fin des essais, les résultats sont également publiés et une adaptation en langage accessible aux patients est prévu (1).

La disponibilité plus précoce et l'accès rapide aux informations sur les essais cliniques autorisés doit permettre de renforcer la confiance du grand public dans le processus de recherche clinique et favoriser une participation active des patients dans le développement de nouveaux traitements médicaux. De plus, l'obligation de rendre publics les résultats de tous les essais cliniques menés dans l'UE, qu'ils soient concluants ou non, permet d'éviter la dissimulation sélective des données. Cela ouvre la voie à une meilleure compréhension des essais cliniques et à une participation informée des patients, contribuant ainsi à l'avancement de la recherche médicale en Europe et de garantir un accès à l'innovation sur le territoire européen.

2.3 Les procédures d'évaluation

Le règlement européen relatif aux essais cliniques a introduit des procédures harmonisées pour la soumission de demandes d'essais cliniques, qu'ils soient mononationaux ou multinationaux, destinés à être menés dans l'UE. CTIS permet une évaluation coordonnée des procédures relatives aux essais cliniques aboutissant sur une décision unique pour tous les EMC.

Trois types de demandes peuvent être soumises dans CTIS pour un essai (1) :

- Une demande initiale d'évaluation : demande d'effectuer un essai clinique qui comprend des informations complètes sur l'essai pour l'évaluation par les EMC
- Un ajout d'un Etat Membre Concerné : demande par le promoteur d'étendre un essai clinique autorisé à un ou plusieurs autres pays
- Une demande de modification substantielle : demande par le promoteur d'une modification d'un essai clinique susceptible d'avoir un impact sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité des données

Afin de pouvoir débiter un essai clinique dans les pays de l'UE, les promoteurs doivent soumettre une demande initiale d'autorisation d'essai clinique. Le processus d'évaluation, visant à déterminer si un essai clinique suit le règlement et peut se dérouler dans les pays de l'UE, comprend trois phases principales : la validation de la complétude du dossier, l'évaluation et la décision. Ces étapes, qui durent généralement 60 jours ou jusqu'à 106 jours si des demandes complémentaires sont adressées (27), sont représentées ci-dessous par la Figure 6 .

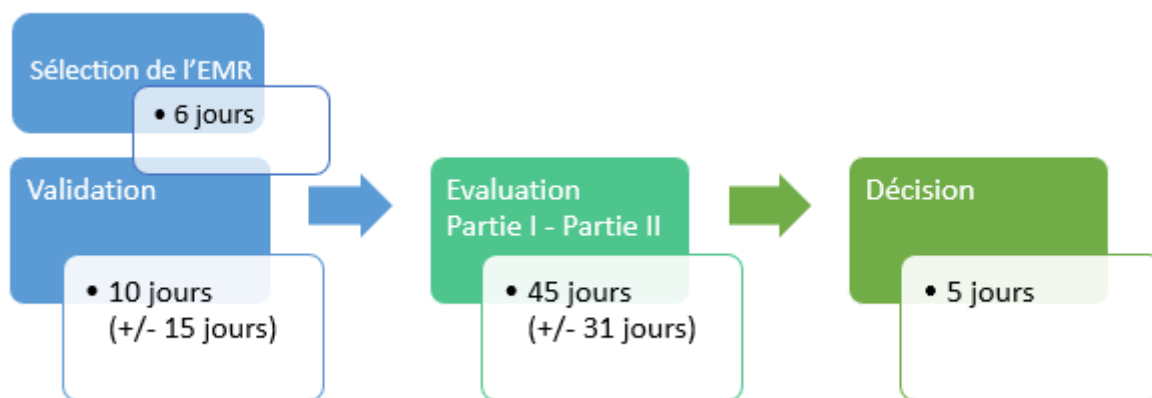


FIGURE 6 : ETAPES DE LA SOUMISSION INITIALE D'UN ESSAI CLINIQUE

Au moment de la soumission, les promoteurs sélectionnent les Etats Membres Concernés, pays dans lesquels vont se dérouler l'essai clinique. Afin de mener à bien toutes les procédures, et notamment l'évaluation initiale, un Etat Membre Rapporteur est désigné dès de la soumission de l'étude parmi les EMC.

Tout d'abord, deux étapes se déroulent en parallèle, la validation de la complétude du dossier et la sélection de l'EMR. La phase d'évaluation comprend deux parties évaluées séparément : la partie I correspondant à la partie scientifique du dossier et la partie II correspondant à la partie éthique du dossier. Les deux évaluations sont similaires et peuvent ou non se produire simultanément. La principale différence réside dans le fait que la partie I est évaluée simultanément par les EMC, responsables de l'application de la réglementation, tandis que la partie II consiste en une évaluation distincte effectuée par les comités d'éthiques de chaque EMC. Chacune d'elles aboutit à la présentation d'une conclusion individuelle. Le rapporteur devra émettre la conclusion de la phase I d'évaluation en prenant en considération les remarques faites par les EMC lors de la vérification du contenu du dossier et les évaluations des EMC.

Enfin, la phase de décision permet d'agréger les rapports d'évaluation et d'émettre une décision finale à l'évaluation du dossier, autorisant ou non la conduite de l'essai. Ces phases d'évaluations seront décrites plus précisément dans les sous-parties suivantes.

La liste des documents requis pour la soumission initiale d'un essai clinique sont précisés en Annexe I du règlement (UE) n°536/2014 (1).

2.3.1 Sélection de l'Etat Membre Rapporteur et Etape de Validation

L'Etat Membre Rapporteur est le point de contact privilégié avec les Etats Membres Concernés et le promoteur, et est notamment chargé de diriger l'évaluation de la demande initiale d'autorisation d'un essai clinique.

Le processus de sélection de l'EMR débute dès la soumission par le promoteur du dossier initiale de demande d'autorisation d'essai clinique et doit être effectué dans les 6 jours suivants (1). Ce processus se déroule en amont de la phase de validation.

Pour un essai clinique multinational, le promoteur propose un EMR parmi les Etats Membres Concernés, au moment de la soumission de la demande d'autorisation. Les Etats Membres Concernés peuvent ensuite exprimer leurs avis sur ce choix, échanger entre eux et proposer un autre EMR. Au terme des 6 jours, un accord doit amener à la désignation d'un EMR.

Pour les essais cliniques se déroulant dans un seul pays, mononational, l'EMR est d'office le pays dans lequel se déroulera l'essai clinique.

La validation est la première étape à la suite d'une soumission de demande initiale d'autorisation. Celle-ci permet aux EMC d'évaluer la documentation fournie par le promoteur afin de s'assurer que tous les éléments nécessaires à l'évaluation soient disponibles et que le promoteur respecte les dispositions du règlement. Cette étape dure jusqu'à 10 jours et peut être prolongée d'un maximum de 15 jours si des demandes d'informations complémentaires sont remontés par les EMC (24). L'EMR consolidera les considérations des Etats Membres avant de soumettre la demande au promoteur.

A la suite de cette étape de désignation et de l'étape de validation du dossier, les phases d'évaluations peuvent débuter.

2.3.2 Demande initiale d'évaluation : Partie I – Partie scientifique

L'évaluation de la première partie du dossier, la partie scientifique, correspond à l'évaluation de la documentation et des informations scientifiques liées à l'essai. Ces éléments, fournis dans le dossier de demande, doivent renseigner les Etats Membres sur le design de l'essai et les objectifs thérapeutiques, les avantages prévus pour la santé publique, les risques potentiels pour le patient, la conformité aux exigences de fabrication, d'importation et d'étiquetage. En effet la partie I du dossier initiale de demande d'évaluation doit contenir les éléments suivants (1) :

- Une lettre d'accompagnement
- Le formulaire de demande de l'Union : complété en ligne sur CTIS
- Un protocole de l'essai clinique et le résumé du protocole
- Le protocole est accompagné, le cas échéant, de la charte du comité de surveillance indépendant
- La brochure pour l'investigateur
- Les documents relatifs au respect des bonnes pratiques de fabrication pour la production du médicament expérimental
- Le dossier du médicament expérimental : celui-ci correspond au module 3 Qualité du dossier d'AMM
- Le cas échéant, un avis scientifique pour le plan d'investigation pédiatrique
- Le contenu de l'étiquetage

Cette partie est la même pour tous les Etats Membres Concernés et sera évaluée par les autorités réglementaires nationales.

L'évaluation conjointe de tous les EMC et de l'EMR doit permettre d'aboutir à un rapport d'évaluation, préparé par l'EMR, et à une conclusion pour la partie I. Cette conclusion permettra de statuer si l'essai clinique en question peut se dérouler dans les pays pour lesquels le promoteur a émis une demande.

La phase I d'une demande initiale dure en général 45 jours, ou jusqu'à 76 jours si des demandes de renseignements sont adressées par les EMC (24). L'EMR peut également prolonger ce calendrier jusqu'à 50 jours supplémentaires s'il juge que la consultation d'experts est nécessaire.

Les promoteurs peuvent réaliser une demande d'évaluation partielle en ne soumettant que l'évaluation de la partie I. Une fois la conclusion de la partie I validée, le promoteur aura deux ans pour soumettre la demande d'évaluation de la partie II (1). Pour la seconde phase, le promoteur devra déclarer qu'il n'a pas connaissance de nouvelles informations scientifiques qui changeraient la validité d'un élément présenté dans la demande d'évaluation de la partie I.

Le promoteur peut soumettre une demande d'évaluation complète dans certains EMC, et en même temps, soumettre une demande d'évaluation limitée aux aspects relevant de la partie I dans d'autres EMC. Cela permet une plus grande souplesse pour les promoteurs dans la planification et la mise en place de leur essais multinationaux.

2.3.3 Demande initiale d'évaluation : Partie II – Partie éthique

L'évaluation de la partie II consiste en l'évaluation de la documentation éthique relative à un essai clinique. Cette documentation éthique correspond aux informations relatives à la participation des patients et aux dispositions permettant leur encadrement et le recueil de leur consentement libre et éclairé. Contrairement à la première partie, les documents de la partie II peuvent être adaptés en fonction de chaque pays et est évaluée de manière distincte par chaque EMC. Pour l'évaluation de la partie éthique, les informations et documents suivantes sont requis (1) :

- Les modalités de recrutement des participants
- Une notice d'information au participant contenant une procédure et un formulaire de consentement éclairé
- Une liste des centres investigateurs et une justification de la qualification des investigateurs
- Une justification de la qualification des équipements dans les centres investigateurs
- Une attestation d'assurance : preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation
- Disposition financière : description du financement de l'essai et de l'indemnisation des participants le cas échéant
- Une preuve de paiement des droits d'évaluation dans chaque EMC, si nécessaire
- Une preuve de respect du règlement général sur la protection des données (RGPD)
- Des informations relatives à la collecte, au stockage et à l'utilisation future d'échantillons biologiques prélevé sur les participants, le cas échéant

Ces informations doivent être présentées dans les documents du dossier de demande d'évaluation initiale qui sont évalués dans le cadre de la partie II.

Lorsque les EMC ont conclu leur évaluation de la partie II, ils soumettent, via la plateforme CTIS, un rapport d'évaluation de la partie II, comprenant une conclusion, afin d'informer le promoteur.

L'évaluation de la partie II peut avoir lieu simultanément à l'évaluation de la partie I et dure généralement 45 jours, et jusqu'à 76 jours si des demandes d'informations complémentaires sont requises par les autorités évaluatrices (27).

Pour conclure la procédure de demande d'autorisation initiale d'un essai clinique, chaque EMC dispose d'un délai maximum de 5 jours après la soumission des conclusions de l'évaluation des parties I et II, pour se prononcer sur la conduite, ou non, de l'essai clinique sur son territoire (27). Cette dernière étape de la procédure est la phase de décision (voir Figure 6).

2.3.4 Ajout d'un Etat Membre

A la suite de la décision finale rendue dans le cadre d'une demande initiale d'autorisation d'essai clinique, le promoteur peut déposer une demande d'ajout d'un Etat Membre Concerné. Cette procédure permet d'étendre l'essai clinique à un ou plusieurs Etats Membres supplémentaires, permettant ainsi le recrutement de plus de participant et de donner du poids à l'essai en cours.

Cette procédure ne peut être effectuée parallèlement à une autre procédure et toutes les conclusions, pour une demande initiale ou pour l'ajout d'un autre EMC, doivent avoir été rendues.

Le processus d'ajout d'un EMC comprend une phase d'évaluation de la partie II et une phase de décision. Une évaluation de la partie I n'est pas requise car une conclusion a déjà été rendue par l'EMR, rapporteur pour l'ensemble des procédures liées à un essai. L'EMC supplémentaire aura tout de même accès à la partie I du dossier et pourra, le cas échéant, émettre des considérations. Ces considérations peuvent amener l'EMR à formuler une demande d'informations complémentaires au promoteur. Cependant, ces considérations ne changeront pas la conclusion émise sur cette première partie de la demande, déjà évaluée en amont.

L'Etat Membre ajouté a 52 jours pour terminer l'évaluation de partie II et soumettre sa décision, avec une extension du calendrier jusqu'à 31 jours supplémentaires si des demandes d'informations sont formulées (28).

2.3.5 Modifications substantielles

Une modification substantielle est définie par le règlement (UE) n°536/2014 comme « tout changement apporté à n'importe quel aspect de l'essai clinique après notification de la décision et susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique » (1). Ainsi, sont définies comme modifications substantielles, toutes modifications apportées à un essai clinique pouvant impacter la sécurité des participants et/ou les données recueillies dans le cadre d'un essai clinique.

Ce type de modification ne peut être mise en place par un promoteur qu'à la suite d'une soumission et approbation préalable conformément à la procédure établie dans le règlement européen relatif aux essais cliniques.

Le processus d'évaluation des modifications substantielles, similaire au processus d'évaluation d'une demande initiale, comprend une phase de validation, une phase d'évaluation de la partie I et/ou de la partie II, et une phase de décision. Certaines modifications peuvent concerner uniquement la partie I, la partie II ou les deux. Les documents supports à la justification et à l'évaluation de ces demandes de modifications dépendent du type de modification apportée.

Le règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques établit également que les promoteurs peuvent notifier des modifications non substantielles, c'est-à-dire n'impactant ni la sécurité des participants ni la qualité des données recueillis, au cours d'un essai clinique en cours. Celles-ci ne sont pas considérées comme soumises à évaluation ni à autorisation des Etats Membres et ne sont donc pas considérées comme des soumissions.

La listes des documents requis pour la soumission d'une modification substantielle sont décrits en Annexe II du règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques (1).

2.3.6 Rapport Annuel de Sécurité

Au cours du cycle de vie d'un essai clinique se déroulant en Europe, les promoteurs ont l'obligation de soumettre chaque année un rapport annuel de sécurité. Ce document, fourni aux autorités, permet de suivre et d'évaluer l'évolution du profil de sécurité du médicament expérimental et des risques potentiels.

Conformément à l'article 43 du règlement sur les essais cliniques (1), la soumission annuelle des rapports de sécurité commence dès la première autorisation d'un essai et se finalise avec la fin du dernier essai mené avec un même médicament expérimental.

Les informations transmises par le rapport annuel de sécurité permettent aux autorités nationales compétentes à la fois d'évaluer le profil de sécurité de chaque médicament expérimental et de demander des informations supplémentaires aux promoteurs si nécessaire.

Suite à la soumission par le promoteur d'un rapport annuel de sécurité, la désignation, parmi les EMC, de l'Etat Membre responsable de l'évaluation de sécurité commence. Pour un essai clinique mononational est désigné l'EMR dans lequel se déroule l'essai. Une fois nommés, les EMR peuvent débiter l'évaluation du rapport annuel de sécurité.

Ainsi les principaux acteurs de l'évaluation d'un rapport annuel de sécurité sont :

- Les promoteurs : soumettent le rapport et répondent aux demandes d'informations complémentaires
- Les EMC qui évaluent le rapport et émettent, ou non, des commentaires
- L'Etat Membre responsable de l'évaluation de sécurité qui consolide les considérations, sert d'intermédiaire entre les EMC et le promoteur, et émet les conclusions de l'évaluation du rapport annuel de sécurité.

2.3.7 Résumé des résultats et Rapport de fin d'étude

Selon l'article 37 du règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques, le promoteur doit notifier la fin d'un essai clinique, via la plateforme CTIS et dans un délai de 15 jours, à tous les EMC (1). Cette notification devra par la suite être complétée par la transmission d'un résumé des résultats de l'essai clinique dans CTIS. Le promoteur dispose d'un délai d'un an à compter de la fin d'un essai clinique pour transmettre ce résumé, quels que soient les résultats de l'essai en question. Le contenu de ce résumé figure à l'annexe IV du REC (1). Il est doit être accompagné d'un résumé « pour publication » écrit de manière compréhensible pour le grand public.

En plus du résumé des résultats, si l'essai clinique a été mené dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament expérimental, le demandeur dispose d'un délai de 30 jours pour transmettre via CTIS le rapport de fin d'études cliniques dans le cadre d'une procédure d'AMM.

Le rapport de fin d'étude est un document qui fournit des informations sur un médicament expérimental, dans lequel est présenté la description clinique et statistique des données recueillies et les analyses et résultats des essais cliniques. En effet, ce rapport décrit les résultats des essais cliniques menés sur un même médicament expérimental dans l'UE, et/ou dans des pays tiers le cas échéant, et renseigne sur la manière dont les données ont été collectées et analysées. Ce rapport est considéré comme la fin du cycle de vie de l'essai clinique dans le CTIS.

2.4 Interaction avec les autres bases de données

CTIS est une plateforme qui interagit avec des systèmes et bases de données existantes gérées par l'EMA (26). En effet, il est important que les données pertinentes soient préenregistrées dans les bases de données qui interagissent avec le CTIS. Ces bases de données permettent d'enregistrer des utilisateurs, de rechercher des informations sur les médicaments ou des informations sur les organisations.

Ainsi, CTIS interagit notamment avec les bases de données Eudravigilance, pour la gestion et l'analyse des informations sur les événements indésirables, et le dictionnaire médical étendu d'EudraVigilance (xEVMPD) pour le suivi des données sur les médicaments. De plus, le système de management des organisations (OMS – Organisation management service) est un point d'entrée unique contenant des informations validées sur les organisations. Avant de déposer une demande d'essai clinique sur la plateforme CTIS, le promoteur doit s'assurer que les données appropriées sont enregistrées dans OMS, informations des organisations promoteurs, des tiers, des sites d'essais, et dans xEVMPD pour les informations sur les médicaments utilisés dans l'essai. Ces bases de données fournissent des informations essentielles dans CTIS, notamment pour les demandes d'autorisation initiale et le suivi des essais cliniques.

Un management d'accès par identification (IAM – Identify Access Managment) est un système d'enregistrement des utilisateurs permettant d'accorder un accès individualisé aux systèmes et bases de données gérées par l'EMA. Ce système est notamment utilisé pour accorder le rôle de super administrateur dans CTIS.

La plateforme européenne possède également des interactions avec un système de stockage des données et de business intelligence permettant aux utilisateurs d'obtenir des rapports et des statistiques basés sur les données des essais cliniques contenues dans CTIS. Un système de dossier partagé (SharePoint) permet aux utilisateurs de télécharger et d'afficher des documents associés à la demande d'essai clinique soumise.

Il incombe aux promoteurs de s'assurer que les données appropriées sont enregistrées avant la soumission de la demande d'autorisation initiale.

Il est à noter que depuis sa mise en place, cette plateforme est régulièrement mise à jour et des concertations sont mises en place afin de rendre son interface toujours plus fluide et simple d'utilisation pour les différents acteurs. De plus, après un temps d'adaptation et d'utilisation, certaines règles évoluent afin de devenir plus compréhensibles et plus facilement applicables. C'est le cas notamment des règles de transparence qui ont évolué depuis la mise en place du CTIS.

3 TRANSPARENCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

La transparence dans les essais cliniques est un enjeu au sein de l'UE. En effet, celle-ci permet de garantir la fiabilité des résultats, la protection des droits des patients et la promotion de la confiance dans le domaine de la recherche médicale en Europe.

A travers ce nouveau règlement relatif aux essais cliniques de médicament, l'UE a pour objectif de favoriser la confiance et la collaboration entre les acteurs de la santé via le partage d'information. En effet, ce règlement établit des règles strictes en matière de transparence et exige que tous les résultats des essais cliniques menés en Europe soient publiés, dans les délais fixés, sur la base de données

publique du CTIS. En permettant un accès plus large aux résultats des essais cliniques, les patients, les médecins et les chercheurs peuvent prendre des décisions éclairées et contribuer à l'amélioration continue de la prise en charge des patients.

Cependant, ce partage d'information ne peut se faire au dépend de réglementations co-existantes portant sur la protection des données à caractère personnel ou la protection des informations commerciales confidentielles.

3.1 Les règles de transparence

Le règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques, établit des normes en matière de transparence, notamment dans l'accès aux patients à plus d'informations relatives aux essais cliniques menées en Europe.

À la suite de l'expérience acquise des premières années de mises en place de la plateforme CTIS et d'une consultation publique, des règles révisées ont été adoptées le 5 octobre 2023 et sont entrées en application le 18 juin 2024 (29). Ces règles de transparence doivent bénéficier aux patients et professionnels de santé en facilitant l'accès aux informations, mais également aux promoteurs en assurant la protection de leurs données confidentielles.

Les règles de transparence sont rédigées sur la base des dispositions du règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques. Par défaut les informations de la base de données de l'UE sont accessibles au public, cependant, l'article 81 (4) du présent règlement renseigne les exceptions pour lesquels la confidentialité doit être préservée : « pour l'un des motifs suivants :

- a) la protection des données à caractère personnel conformément au règlement (CE) n°45/2001 ;
- b) la protection d'informations confidentielles à caractère commercial, notamment en tenant compte du statut de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, à moins qu'un intérêt public supérieur ne justifie la divulgation ;
- c) la protection de communications confidentielles entre des États membres concernant l'élaboration du rapport d'évaluation ;
- d) la surveillance effective de la conduite d'un essai clinique par des États membres » (1).

3.1.1 Délais de publication

Selon ces dispositions, les données et informations doivent être rendues disponibles au public le plus tôt possible. Cependant, les informations ne peuvent être publiées qu'à la suite de la phase de décision et d'une conclusion rendue dans le cadre des procédures d'évaluations des essais cliniques (1). Par exemple, les rapports d'évaluation portant sur la partie I ou la partie II ne sont rendus publics qu'à la suite d'une décision finale.

Les règles de transparence encadrent la publication des informations et données via la plateforme CTIS et permettent de définir le délai de publication des documents. Ces délais sont définis en fonction du type de données et afin de permettre la protection des données commerciales et confidentielles, notamment dans le cadre du développement clinique des médicaments.

Cette protection des données commerciales confidentielles est basée sur une catégorisation des essais cliniques, reconnaissant ainsi que les essais cliniques sont différents et contiennent des informations sensibles de différent niveau en fonction de la phase de développement du médicament expérimental utilisé (29). La catégorisation des essais cliniques, est défini comme suit :

- Catégorie 1 - Essais cliniques de développement pharmaceutique :
 - Essai clinique de phase I chez des volontaires sains ou des patients
 - Essai de phase 0 - chez des volontaires sains ou des patients, sans intention thérapeutique ou prophylactique
 - Essais de bioéquivalence et de biodisponibilité
 - Essais de similarité pour les produits biosimilaires
- Catégorie 2 - Essais cliniques exploratoires et de confirmation : essai clinique intégré de phase I et de phase II, essai clinique de phase II, essai clinique de phase III.
- Catégorie 3 - Essais cliniques d'usage thérapeutique : essais cliniques intégrés de phase III et de phase IV, essais cliniques de phase IV et essais cliniques de faible niveau d'intervention

La plupart des données et documents sont rendus disponibles au moment de la décision finale rendue par les EMC. Cependant la publication de données spécifiques, tels que le protocole pour un essai clinique de catégorie 1, peut être reportée jusqu'à 30 mois après la fin de l'essai (29).

De même, le résumé des résultats d'un essai clinique doit être soumis dans un délai de 12 mois à compter de la fin de l'essai et sera publié dans un délai de 30 mois.

Dans tous les cas, le promoteur devra, in fine, rendre disponible les données et informations en lien avec un essai clinique autorisé au sein de l'UE suivant les dispositions du REC et des règles de transparence.

Ces exigences spécifiques, s'appliquant aux documents et données publiées dans le CTIS en fonction de la catégorie de l'essai clinique, sont regroupées dans l'annexe 1 des règles de transparence du CTIS révisées (26).

3.1.2 Versions des documents

Les dispositions du REC et des règles de transparence, ayant pour objectifs parallèle la préservation des données personnelles et des données commerciales confidentielles, prévoit différentes options de téléchargement des documents dans la base de données CTIS.

En effet, afin de protéger les données personnelles qui pourraient être disponibles dans les documents téléchargés dans le CTIS, il est permis de télécharger une version du document « pour publication » et une version correspondante « non destinée à la publication ».

La version « pour publication » ne doit ni contenir d'informations commerciales confidentielles ni de données personnelles. Ces dispositions sont sous la responsabilité du promoteur et des utilisateurs des espaces de travail du CTIS.

La version « non destiné à la publication » est, quant à elle, la version originale du document, non censuré et contenant toutes les informations requises. Ainsi cette version est susceptible de contenir des données personnelles, si celles-ci sont nécessaire aux fins de la réglementation, et/ou des données

commerciales confidentielles. Les documents « non destinés à la publication » ne sont accessibles que dans les espaces de travail sécurisés du CTIS (promoteur et autorité).

Il est à noter que les deux versions du document doivent être soumises simultanément et que, par défaut, la première version téléchargée dans CTIS est considérée « pour publication ». Si des mises à jour sont apportées à un document « pour publication » toutes les versions antérieures et la version en vigueur du même document seront accessibles au grand public.

De plus, l'amélioration de la transparence permet une meilleure accessibilité du grand public aux informations relatives aux essais cliniques, cependant ces informations et données sont le plus souvent présentées en langage scientifique et/ou technique, peu accessible à tous. Le REC prévoit que promoteurs fournissent un résumé des résultats de l'essai clinique accompagné d'un résumé compréhensible par le grand public. Les informations et données devant être contenues dans ce « résumé des résultats de l'essai clinique à destination des personnes profanes » sont détaillées en Annexe V du règlement (UE) n°536/2014 (1).

3.1.3 Les informations accessibles au grand public

La plateforme CTIS contient un accès libre pour le grand public. Cette base de données permet au grand public d'avoir accès à un certain nombre d'informations et de documents concernant les essais cliniques menés en Europe.

Doivent être rendues accessibles, tenant compte des délais de publication ou des éventuels reports, les informations suivantes (29) :

- Les informations relatives à l'identification de l'essai : numéro d'identification européen de l'essai, titre, type d'essai clinique et phase, code du protocole, domaine thérapeutique, condition médicale
- Les informations relatives au recrutement des patients : âge, sexe de la population
- Les informations relatives au promoteur : Nom et adresse du promoteur
- Les détails des sites d'investigateurs
- Les rapports d'évaluation de la partie I et de la partie II des procédures d'évaluations. Ces rapports sont publiés après conclusion, au moment de la décision. La nature de la décision est également renseignée.
- Les dates de début et de fin de recrutement des participants, ainsi que la date de fin d'essai dans tous les EMC (même si fin anticipée)
- Les notifications d'infractions graves, de mesures de sécurité urgentes, d'événements imprévus, le cas échéant
- Les éventuelles mesures correctives, publiées à l'application par les EMC
- Le résumé des résultats et le résumé à destination des personnes profanes
- Le protocole et le résumé du protocole
- Le dossier du médicament expérimental (à l'exclusion de la partie relative à la qualité du médicament expérimental)
- Les documents destinés à l'information des participants : le formulaire de consentement éclairé et la notice d'information pour le patient
- Les rapports d'inspections et de contrôles par l'UE

Les informations rendues publiques doivent permettre la bonne compréhension de ces essais. Cette transparence accélère également la promotion de la protection de la santé publique et favorise la

capacité d'innovation de la recherche médicale européenne, tout en garantissant les intérêts économiques des promoteurs.

3.2 Protection des données

3.2.1 Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)

Le règlement (UE) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, est le texte de référence en matière de protection des données à caractère personnel (30).

Ce texte, également appelé Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), vise à renforcer et à harmoniser la protection des données personnelles des citoyens de l'UE. L'objectif principal est de donner au grand public un meilleur contrôle sur leurs données personnelles et de garantir que les organisations, entreprises, infrastructures traitent ces données de manière éthique et sécurisée.

Le RGPD établit plusieurs dispositions importantes et définit les principes fondamentaux du traitement des données, tels que la transparence, la légitimité, la limitation de la finalité, la minimisation des données, l'exactitude, la conservation limitée et la sécurité. Ces principes fondamentaux sont des requis incompressibles que doivent respecter les organisations ou entreprises lorsqu'elles traitent et/ou collectent des données personnelles.

Ce règlement renforce les droits des individus en matière de protection des données. Les personnes concernées ont le droit d'accéder à leurs données, de les rectifier, de les supprimer ou de les transférer. Elles ont également le droit de s'opposer au traitement de leurs données dans certaines circonstances.

Le RGPD impose également des obligations aux organisations qui traitent des données personnelles. Elles doivent obtenir un consentement explicite des personnes concernées pour le traitement de leurs données, et doivent mettre en place des mesures de sécurité appropriées pour protéger ces données contre les violations.

Ces dispositions, en lien avec le règlement (UE) n°536/2014, ont servi de base à l'élaboration des règles de gestion des données et de transparence mises en place dans le cadre de la plateforme CTIS et des procédures relatives aux essais cliniques. En effet, un accord de contrôle conjoint décrit le traitement des données personnelles dans CTIS, conformément au RGPD.

De nombreux acteurs peuvent être amenés à saisir des données personnelles dans le CTIS dans le cadre des procédures en lien avec les essais cliniques : les promoteurs, les demandeurs ou titulaires d'AMM, la Commission Européenne, l'EMA ou les autorités des Etats Membres. L'accord de contrôle conjoint décrit les rôles et responsabilités de chaque organisation en ce qui concerne le traitement des données personnelles dans CTIS (31). Il définit les mesures qu'ils doivent mettre en place pour s'assurer que les données personnelles dans CTIS sont traitées en toute sécurité, et agissent en conformité avec les requis du RGPD. Lors de la première connexion à la plateforme CTIS, les utilisateurs des espaces de travail seront informés du contenu de l'accord de contrôle conjoint et devront s'engager à le respecter avant de continuer.

3.2.2 Protection des données des entreprises et des données commerciales confidentielles

Dans ce contexte d'amélioration de la transparence dans les essais cliniques, la garantie de la protection des données commerciales et confidentielles est essentielle pour les entreprises pharmaceutiques dans un secteur très compétitif qu'est le secteur de la santé.

Les données commerciales confidentielles sont des informations qui, si elles étaient publiées, pourraient causer un préjudice injustifié aux intérêts commerciaux des entreprises. Cependant, l'EMA est en mesure de divulguer ces informations, si et seulement si, il y a un intérêt de santé public majeur (29).

La politique de transparence et de traitement des données de la plateforme CTIS est rédigée de manière à faciliter l'accès du grand public aux informations sur les essais cliniques et assurer, dans le même temps, un juste équilibre entre la transparence et la protection des informations commerciales confidentielles.

Les informations accessibles au public contenues dans CTIS contribuent à la protection de la santé publique et à la promotion de la confiance dans le développement clinique et la capacité d'innovation de la recherche médicale européenne. Dans le même temps, la protection des données commerciales confidentielles reconnaît les intérêts économiques légitimes des entreprises, laboratoires ou promoteur non-commerciaux, conformément au REC.

En Europe, la protection des données commerciales et confidentielles est régie par le règlement général sur la protection des données (RGPD), qui impose des obligations strictes en matière de sécurité et de confidentialité des données. Ces règles visent à garantir la confidentialité des données commerciales et cliniques essentielles au développement d'un nouveau médicament avant sa mise sur le marché (30). D'autres règles permettent également de protéger les entreprises et leurs secrets commerciaux tel que le droit des brevets, du droit de la concurrence et de la propriété intellectuelle.

En ce qui concerne le droit des brevets, l'Europe offre un système de protection efficace. L'Office européen des brevets permet aux entreprises d'obtenir des brevets qui protègent leurs inventions dans plusieurs pays européens. Cela permet aux entreprises de bénéficier d'une protection plus large et d'une cohérence dans la procédure de dépôt et d'examen des brevets.

La propriété intellectuelle est un autre aspect important de la protection des droits des entreprises en Europe. Elle englobe les droits d'auteur, les marques, les dessins et modèles, et autres droits de propriété intellectuelle. Les entreprises doivent s'assurer de protéger leurs créations originales et leurs marques de commerce, afin de prévenir toute utilisation non autorisée ou toute violation de leurs droits.

Le droit de la concurrence en Europe est également essentiel pour garantir un environnement commercial équitable. La Commission Européenne joue un rôle clé dans l'application des règles de concurrence. Elle veille à ce que les entreprises ne se livrent pas à des pratiques anticoncurrentielles telles que les ententes, les abus de position dominante ou les concentrations qui pourraient nuire à la concurrence sur le marché.

En Europe, la protection des données commerciales et confidentielles, le droit des brevets, le droit de la concurrence, et la propriété intellectuelle sont des domaines essentiels pour les entreprises. Le RGPD garantit la confidentialité et la sécurité des données, l'Office européen des brevets facilite la protection des inventions, la Commission européenne surveille la concurrence, et les droits de propriété intellectuelle permettent de protéger les créations originales et les marques. Les entreprises

doivent se familiariser avec ces réglementations et les respecter pour préserver leurs droits et rester compétitives sur le marché européen.

4 PROTECTION DES PARTICIPANTS

Les objectifs du règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques précédemment détaillés doivent être atteints tout en continuant de garantir un haut niveau de sécurité pour les patients. Le REC reconnaît le rôle central des participants aux essais cliniques. La sécurité des produits de santé est fondamentale au sein de l'UE.

De nombreuses dispositions de ce règlement permettent d'encadrer la protection des participants en passant par l'information et le recueil du consentement éclairé et la mise en place de requis spécifiques pour les patients vulnérables. De plus la protection des participants est également garantie par l'obligation de recueil et d'évaluation des événements liés à la sécurité du médicament expérimental.

Ces dispositions sont détaillées dans les sous-parties suivantes.

4.1 Information et consentement éclairé

Un essai clinique ne peut être mené en Europe que si le rapport bénéfice/risque escompté est en faveur du participant, si celui-ci a reçu une information complète, claire et compréhensible sur les objectifs et procédures de l'essai et s'il a donné son consentement libre et éclairé. Ces dispositions reprises dans le REC, notamment au Chapitre V (1), sont basées sur les requis du Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki (voir les paragraphes précédents 3.1 Code de Nuremberg et 3.2 Déclaration de Helsinki).

Le consentement éclairé est défini par le REC comme « l'expression, par un participant, de son plein gré et en toute liberté, de sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir pris connaissance de tous les éléments de l'essai clinique qui lui permettent de prendre sa décision » (1). Cela signifie que préalablement à la signature du consentement éclairé, les participants doivent avoir reçu des informations sur l'essai clinique nécessaires à une prise de décision en toute connaissance de cause.

Ces informations doivent permettre aux participants de facilement comprendre :

- Ses droits, et notamment la possibilité de retirer son consentement à tout moment
- La nature, les objectifs, les bénéfices et les risques potentiels de l'essai clinique en question
- La durée de l'essai et le calendrier des visites et examens
- La disponibilité d'un traitement de substitution et les mesures de suivi en cas d'arrêt ou de retrait du consentement
- Ces droits de compensation en cas de dommage

Ces informations, rédigées dans la notice à destination des participants, doivent accompagner le formulaire de consentement éclairé et sont fournies au cours d'un entretien avec un investigateur. Durant cet entretien le patient pourra poser toutes les questions qu'il souhaite et l'investigateur devra s'assurer que celui-ci a bien compris toutes les informations nécessaires au recueil de son consentement.

4.2 Participants vulnérables

Il existe des modalités d'information et de recueil du consentement particulières pour les patients dits « vulnérables » tels que les mineurs, les femmes enceintes ou les personnes dans l'incapacité de donner leur consentement. En effet, il est prévu par le REC que dans le cas où un participant n'est pas en mesure de donner son consentement, ce droit revient à son représentant légalement désigné. Celui-ci devra recevoir toutes les informations nécessaires précédemment mentionnées afin d'émettre un consentement éclairé de la même manière que pour un patient.

Les participants dans l'incapacité de donner leur consentement, sont des patients majeurs, qui pour une raison ou un motif particulier ne sont pas capables d'exprimer un consentement libre et éclairé. Ces participants sont définis selon les dispositions légales de chaque EMC.

L'article 10 du règlement (UE) n°536/2014 renseigne sur les considérations particulières applicables pour les populations de patients vulnérables (1). Dans cette catégorie spécifique les patients mineurs (selon l'âge légal des EMC), les femmes enceintes ou allaitantes, les patients dans l'incapacité de donner un consentement éclairé, ou encore les sous-populations de patients sont retrouvés. En effet, pour ces populations de patients, le REC précise que les demandes d'autorisation initiale seront évaluées avec une attention particulière et en lien avec les connaissances sur la pathologie et la population de patients concernés. De plus, pour les mineurs, l'évaluation de la demande se basera sur l'expertise de professionnels exerçant en pédiatrie.

Le règlement prévoit également des recommandations visant à améliorer la disponibilité des traitements pour des populations vulnérables « telles que les personnes de santé fragile ou les personnes âgées, les personnes atteintes de plusieurs maladies chroniques ou les personnes atteintes de troubles psychiques » (1). Pour ces populations, une attention particulière sera portée à la demande d'autorisation et il sera demandé « d'étudier intégralement et de façon adaptée les effets sur ces groupes particuliers de médicaments susceptibles de présenter un intérêt clinique significatif, notamment en ce qui concerne les exigences liées aux caractéristiques spécifiques de ces populations et à la protection de la santé et du bien-être des participants y appartenant » (1). En effet les essais cliniques sur ces populations particulières sont assez rares. Il convient cependant d'évaluer les effets des médicaments expérimentaux, notamment à destination de ces populations, afin de pouvoir les traiter efficacement et leur donner accès aux innovations thérapeutiques.

Cependant, il existe dans certains pays de l'UE, des règles préalablement établies encadrant la participation des patients vulnérables dans les essais cliniques. Le REC prévoit que ces mesures nationales peuvent être maintenues en supplément des dispositions du règlement. Cet élément fait partie des limites à l'harmonisation. En effet, on peut noter par exemple que l'affiliation à une assurance ou un régime de sécurité sociale n'est pas requis dans tous les pays de l'UE, de même que le représentant légal peut être désigné selon différentes règles entre les Etats Membres.

4.3 Gestion des effets indésirables et rapport de sécurité

La gestion des événements indésirables, liés aux médicaments expérimentaux ou aux procédures médicales d'un essai clinique, et l'évaluation des rapports de sécurité sont également des éléments importants en lien avec la protection des participants.

4.3.1 Gestion des effets indésirables

Les événements indésirables, ou effets indésirables, représentent tous les événements non souhaités qui seraient susceptibles d'affecter la santé d'un patient (33). Dans le cadre des essais cliniques de médicament, les effets indésirables recueillis peuvent être liés aux médicaments expérimentaux ou aux procédures de prise en charge inhabituelles de l'essai.

Au cours des essais cliniques, une attention particulière est portée aux événements indésirables graves et/ou inattendus. Les événements indésirables graves sont définis par le REC comme « toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une incapacité durable ou importante, entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort » (1). Cette définition ne prend donc en considération que les événements indésirables entraînant des répercussions majeures sur la vie du patient. Dans ces définitions, la notion d'effets indésirables graves et inattendus qui correspondent aux effets indésirables graves « dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité » sont également retrouvés (1). Ce sont des effets indésirables graves qui n'ont pas été anticipés ou qui n'ont pu être anticipés par les études préalablement menées sur le médicament expérimental.

Afin d'assurer la protection des participants, les effets indésirables font l'objet d'un suivi particulier au cours des essais cliniques. Le promoteur est tenu d'inclure dans le protocole de son essai clinique les modalités de recueil des effets indésirables ainsi que la nature et la durée du suivi des participants après des effets indésirables. De son côté, l'investigateur est tenu de notifier au promoteur tous les événements indésirables et événements indésirables graves et/ou inattendus survenant au cours de l'essai clinique. Concernant les effets indésirables graves, ceux-ci doivent être notifiés au promoteur dans un délai maximum de 24h. Le promoteur doit enregistrer tous les événements indésirables signalés par les investigateurs (1).

À la suite de l'information au promoteur par l'investigateur, les suspicions d'effets indésirables graves et inattendues sont soumis à notification par les promoteurs sur la base de données européenne relative à la surveillance des produits de santé : Eudravigilance. Le promoteur doit renseigner le numéro d'essai clinique concerné, le code d'anonymisation du participant concerné, le nom du notifiant initial, l'effet constaté, le médicament expérimental suspecté et une évaluation de la causalité.

Les promoteurs sont tenus de signaler les effets indésirables graves et inattendus via Eudravigilance dans un délai tenant compte de la gravité et des répercussions dudit effet. Le promoteur doit déclarer dans un bref délai jusqu'à sept jours maximum une suspicion d'effets indésirables graves et inattendus ayant entraîné la mort ou mettant en danger la vie du participant. Ce délai s'étend jusqu'à quinze jours en cas de suspicions d'effets indésirables graves et inattendus n'ayant pas entraîné la mort ou ne pouvant pas mettre en danger la vie du participant (1).

A ces dispositions peuvent s'ajouter les règles spécifiques de déclaration au sein des EMC, à destination de leur autorité compétente nationale ou comité d'éthique, pour les essais cliniques se déroulant sur leur territoire.

4.3.2 Rapport annuel de sécurité

Comme abordé précédemment dans la partie 2.4.6 Rapport Annuel de Sécurité, les promoteurs sont tenus de soumettre annuellement un rapport de sécurité, via CTIS, en lien avec leur essai clinique en

cours. Ce rapport renseigne sur l'évolution du profil de sécurité du médicament expérimental et permet d'évaluer l'évolution des risques potentiels pour les patients.

Le rapport annuel de sécurité contient, toutes les informations relatives à la sécurité de l'essai clinique et du médicament expérimental, ainsi qu'un recensement des effets indésirables. Ce rapport présente des données compilées et anonymes, soit sans identification des patients ou des investigateurs. On retrouve, en annexe de ce rapport, les informations de référence sur la sécurité, lesquelles servent à définir les effets indésirables graves et inattendus (EIGI). En effet, seront identifiés comme EIGI tous les événements survenant chez un patient mais n'appartenant pas aux informations de référence sur la sécurité. Les EIGI apportent des informations significatives sur la spécificité, l'augmentation de la fréquence ou la sévérité d'un effet indésirable grave connu et déjà documenté. Au cours de l'essai clinique, les informations de référence sur la sécurité sont amenées à être actualisées.

Les rapports annuels de sécurité sont évalués par les EMC, qui peuvent émettre des considérations, et par l'Etat Membre responsable de l'évaluation de sécurité, chargé de consolider les considérations et émettre les conclusions de l'évaluation (1).

Un Etat membre responsable de l'évaluation de sécurité est désigné pour chaque nouvelle substance active et sera responsable de l'évaluations de sécurité de tous les rapports relatifs aux médicaments expérimentaux contenant la même substance active. Cette mission lui incombe même s'il n'est pas EMC pour un essai donné.

Le règlement d'exécution (UE) n°2022/20 de la Commission du 7 janvier 2022, portant sur les modalités d'application du règlement (UE) n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil (24) établit les modalités de coopération des Etats Membres en matière d'évaluation de la sécurité des essais cliniques.

Le contenu attendu pour les rapports annuels de sécurité est défini dans l'ICH E2F Development Safety Update Report (34). Ces lignes directrices établissent des normes communes à la rédaction de rapports périodiques sur les médicaments en cours de développement.

5 SUPPORT DE LA COMPETITIVITE ET DE L'INNOVATION

Dans les parties précédentes les objectifs poursuivis par la mise en place du REC en Europe ont été détaillé. Au-delà du renforcement de la confiance du public dans les essais cliniques de médicaments, poursuivi par l'objectif de transparence, et l'attraction des industriels par la facilitation des processus, cette modernisation doit permettre de redynamiser l'environnement des essais cliniques en Europe supportant ainsi l'innovation thérapeutique.

En effet, un rapport (35) commandé par la Commission Européenne, et publié en 2024, a révélé que le cadre réglementaire « lent et complexe » en Europe contribue à creuser un écart concurrentiel avec le reste du monde (35). Celui-ci met en avant le retard de l'UE sur des marchés pharmaceutiques innovants tels que les produits biologiques, les médicaments orphelins ou encore les thérapies cellulaires et géniques. A titre d'exemple, le rapport mentionne que « sur les dix médicaments biologiques les plus vendus en Europe en 2022, deux ont été commercialisés par des entreprises de l'UE, tandis que six (dont les quatre premiers) ont été commercialisés par des entreprises basées aux États-Unis. » (35).

Ce rapport identifie le cadre réglementaire de l'UE comme l'une des principales causes de cet écart concurrentiel, citant des délais d'approbation plus longs par rapport à d'autres pays et régions du monde tels que la Suisse, le Japon, l'Amérique du Nord (35). Cet écart concurrentiel semble également lié à la diminution des investissements publics et privés dans la R&D en Europe (35).

Selon les responsables de l'Agence Européenne du Médicaments, la charge liée à la mise en place des études, au cours des dernières années précédant la mise en place du REC, a affecté le volume de données sur les patients de l'UE soumises au Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP). « Au cours des 10 dernières années, nous avons constaté que la proportion de données provenant de patients européens par rapport à l'ensemble des données décisionnelles fournies au CHMP a diminué. En effet, c'est plus de croissance en Amérique du Nord, et pas seulement l'augmentation de l'activité dans d'autres régions du monde, qui en fait partie », a déclaré Fergus Sweeney, chef du groupe de travail sur les études cliniques et la fabrication à l'Agence européenne des médicaments (EMA), lors d'un point de presse en janvier 2022 (36).

En effets, des données compilées à partir des dossiers d'AMM soumis à l'EMA et présentées en 2022, soulignent une décroissance du nombre d'essais cliniques menés en Europe au cours des cinq années précédentes. En effet, en 2015, 40% des données cliniques contenus dans les dossiers d'AMM venaient de patients Européen contre 19% en 2020. Dans le même temps de cette décroissance en Europe, une croissance du nombre d'essais cliniques menés dans le reste du monde était observée (36).

Entre 2013 et 2021, une tendance mondiale à l'augmentation de l'activité de recherche clinique était observée. Au cours de cette période la place de l'Asie, et en particulier de la Chine, a considérablement augmenté, passant de 9% des essais mondiaux en 2013 à 29% en 2023 (37). Parallèlement, la part des Etats-Unis se stabilise autour de 20% des essais mondiaux, tandis qu'une diminution du nombre d'essais menés en Europe est observée (37).

Face à ces observations plusieurs raisons concomitantes sont soulevées : un environnement plus attractif dans les autres régions du monde et des freins au développement d'essais cliniques d'envergure au sein de l'Europe, tel que mentionné précédemment comme le cadre réglementaire lent et complexe ou la diminution des investissements.

Ces données et rapports soulignaient la nécessité d'une évolution conséquente et rapide de l'environnement Européen des essais cliniques. Cette évolution est portée par l'entrée en vigueur du REC et sa mise en application depuis 2022. Cependant les politiques européennes ne s'arrêtent pas à cette simplification des processus réglementaires liés aux essais cliniques mais entendent bien effectuer un travail de fond délivrant une politique plus global accès sur une mise œuvre réussi du REC et sur l'accélération de l'innovation au sein des essais cliniques en Europe. En effet, même si les dispositions du REC sont en application depuis janvier 2022, il est difficile d'en observer les bénéfices à l'échelle mondiale pour le moment.

6 ETAT DES LIEUX DES ESSAIS CLINIQUES SUR CTIS

Depuis l'entrée en vigueur du règlement (UE) n°536/2014 et la mise en place de la plateforme CTIS, le réseau européen de réglementation des médicaments publie chaque mois des statistiques sur l'autorisation des essais cliniques dans l'UE et l'EEE. Ce suivi de l'implémentation du nouveau règlement relatif aux essais cliniques s'inscrit dans le cadre de l'initiative ACT EU et permet de suivre l'évolution des essais cliniques en Europe. Les statistiques publiées renseignent sur le nombre de

demande initiales d'essais cliniques depuis la mise en place du règlement, ainsi que sur le nombre d'essais cliniques autorisés ou refusés par les autorités réglementaires des Etats Membres.

Ces rapports présentent des informations sur la situation actuelle et l'évolution de la recherche clinique au sein de l'UE. Les chiffres présentés sont basés sur les données extraites du CTIS et cumulatives depuis le lancement de la plateforme le 31 janvier 2022.

Depuis que l'utilisation du CTIS est obligatoire pour les demandes initiales d'autorisation d'essais cliniques, au 31 janvier 2023, le nombre moyen de demandes, quel que soit leur type, a considérablement augmenté, avec une moyenne supérieure à 345 soumissions par mois (38). Au 31 juillet 2024, plus de 2 890 essais cliniques étaient en cours dans l'UE et l'aire thérapeutique la plus étudiée est celle des néoplasmes (des tumeurs).

Au total, depuis le lancement du CTIS, 6 929 demandes d'essais cliniques ont été soumises, parmi lesquelles 4 923 essais cliniques ont été autorisés (38). Une majorité des essais cliniques autorisés depuis le lancement de CTIS sont des demandes initiales versus les essais ayant fait l'objet d'une transition, de la directive 2001/20/CE vers le règlement, comme présenté en Figure 7 ci-dessous.

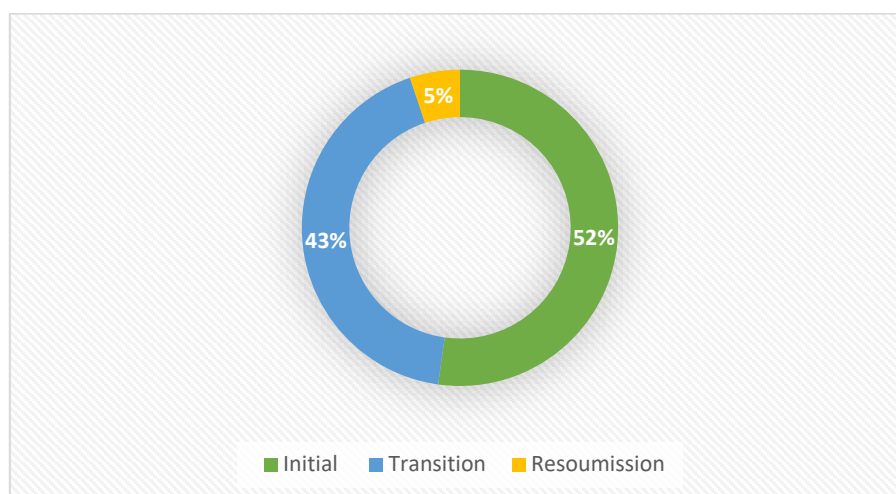


FIGURE 7 : REPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES AUTORISES DANS CTIS ENTRE LE 31 JANVIER 2022 ET LE 31 JUILLET 2024

Jusqu'en juillet 2024, 2 698 essais cliniques multinationaux ont fait l'objet d'une décision dans le cadre du CTIS, avec une moyenne de six Etats membres concernés par essai (38). Cela vient conforter la volonté des politiques européennes de remettre l'Europe au 1^{er} rang mondial du développement de thérapie innovante. Cette donnée vient corrélérer un des objectifs ayant motivé la mise en place du règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques.

Ces rapports présentent également des données sur le type d'essais cliniques autorisés en Europe, qu'ils soient mononationaux ou multinationaux, ainsi que soumis par des promoteurs commerciaux ou non commerciaux. Les données démontrent qu'une majorité d'essais cliniques autorisés sont multinationaux et sont soumis par des promoteurs commerciaux, comme présenté en Figure 8 (38). Ces données sont surveillées par les autorités afin de s'assurer du bienfondé de la mise en place du règlement européen et de la plateforme CTIS. Ces résultats montrent que les objectifs de la mise en place de la plateforme sont en cours de réalisation. Il est à noter, cependant, que la majorité des essais mononationaux sont soumis par des promoteurs non-commerciaux (universitaires, institutionnels).

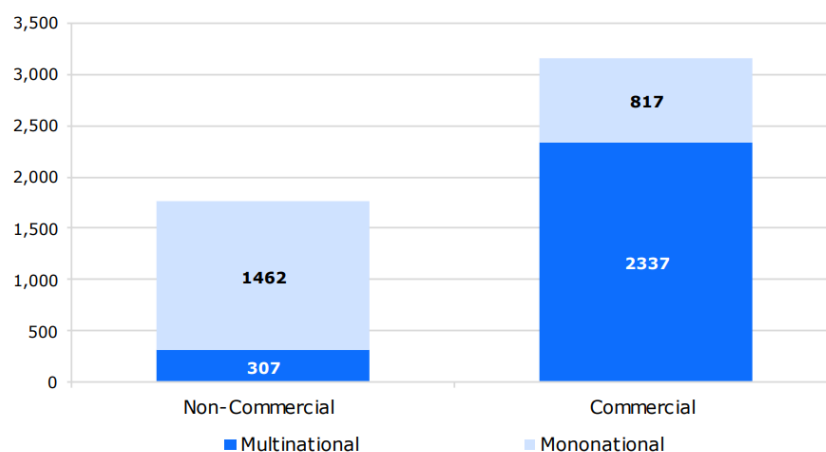


FIGURE 8 : REPARTITION DU NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES MONONATIONAL ET MULTINATIONAL EN FONCTION DU TYPE DE PROMOTEUR (38)

En plus des données fournies sur le nombre d'essai cliniques autorisés dans CTIS, les rapports fournis par l'EMA renseignent également sur la répartition de la désignation d'un État Membre Rapporteur (EMR), parmi les États Membres Concernés, dans les essais mononationaux et multinationaux autorisés, présenté en Figure 9 (38).

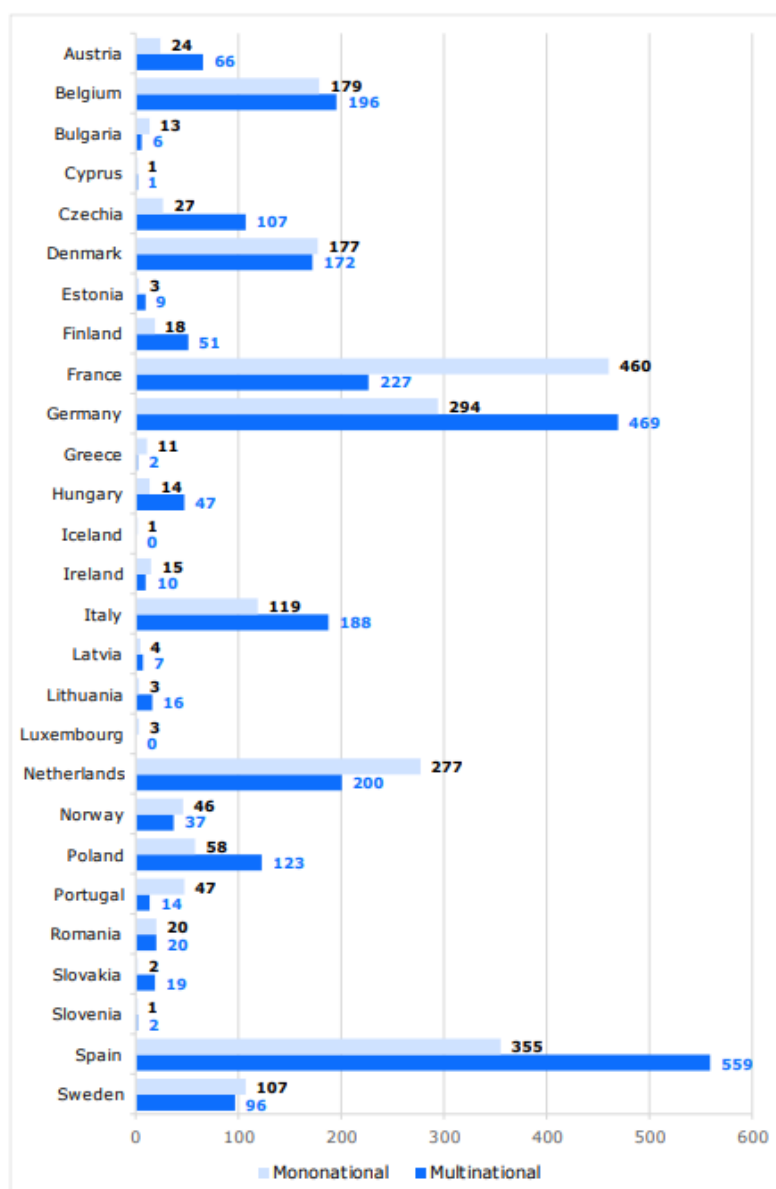


FIGURE 9 : ETATS MEMBRES RAPPORTEUR DESIGNES EN FONCTION DU TYPE D'ESSAI CLINIQUE (38)

Selon les données recueillies dans les rapports de suivi d'implémentation du REC (38), au total les EMR les plus sollicités sont l'Espagne, puis l'Allemagne et la France en troisième position. Ces données sont à mettre en perspective avec le nombre de sélections en tant qu'Etats Membres Concernés. En effet, la France se place au deuxième rang des EMC. L'Espagne se place en tête et est suivie de l'Allemagne en troisième position.

Les informations fournies par ces rapports périodiques renseignent sur l'implémentation du REC, et le bon fonctionnement de la plateforme CTIS. Ces informations sont clés dans le développement des essais cliniques d'envergure en Europe et la volonté d'accélérer l'innovation dans les essais cliniques.

Cependant, il est à noter une décroissance du nombre d'essais cliniques menés en Europe et dans le monde depuis 2021 (37). En effet, le nombre d'essais cliniques menés en Europe était croissant de 2013 à 2021 mais subit une décroissance depuis. Cette décroissance du nombre d'essais cliniques menés en Europe est corrélée avec une décroissance du nombre d'essais cliniques menés dans le

monde entre 2021 et 2023. Malgré cela, les données recueillies par l'EMA et publiées dans des rapports de suivi de la performance de CTIS, semblent montrer une augmentation du nombre d'essais cliniques en Europe entre février 2023 et juillet 2024 (38).

PARTIE III – ACCELERER L'INNOVATION : ACT EU

L'ambition de la transformation de l'environnement européen des essais cliniques, à travers le règlement européen n°536/2014, est de faire de l'Europe une puissance mondiale du développement de thérapies et de médicaments innovants. L'accélération des essais cliniques en Europe, ACT EU, est une initiative commune lancée en 2022 par la Commission Européenne (CE), l'EMA et les responsables des agences du médicament (HMA).

L'objectif de cette initiative est de mettre en œuvre les recommandations en termes d'innovation de la stratégie du réseau européen de réglementation des médicaments et de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe. ACT EU doit permettre de transformer la conception des essais cliniques afin de promouvoir davantage le développement de médicaments innovants et de mieux intégrer la recherche clinique dans le système de santé européen (39).

1 DES ENJEUX ET DES ACTEURS

Les parties précédentes évoquent l'évolution de l'environnement européen des essais cliniques comme n'étant pas seulement un enjeu réglementaire mais également un enjeu économique.

Bien que l'Europe continue de jouer un rôle significatif dans la recherche clinique à l'échelle mondiale, représentant environ 19% de toutes les études cliniques menées dans le monde, selon les données récentes, l'écart concurrentiel avec d'autres puissances se creuse (36). En effet, la concurrence mondiale dans la recherche clinique est de plus en plus intense. Des pays comme les États-Unis et la Chine investissent massivement dans la recherche médicale depuis les dernières années, remettant en question la position de l'Europe. Cela souligne la nécessité pour l'Europe de continuer à investir dans ce secteur pour rester compétitive.

Différents acteurs du système de santé européens, tels que l'EMA, l'HMA et la Commission Européenne, collaborent activement pour que l'Europe conserve une place centrale dans la recherche et le développement. A travers leur action, l'objectif est d'attirer les industriels et de promouvoir des essais cliniques d'envergures et innovants afin de recueillir des données sur les patients européens, garantissant ainsi l'accès de ces patients aux avancées thérapeutiques cruciales.

1.1 Agence Européenne du Médicament

Définie précédemment, l'EMA est l'agence responsable de l'évaluation scientifique, de la supervision et du suivi des médicaments au cours de leur cycle de vie au sein de l'UE. Son rôle est de protéger la santé publique dans tous les pays de l'UE et de l'EEE, de faciliter le développement et l'accès aux médicaments et d'évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Comme vu précédemment, l'EMA joue un rôle important dans les essais cliniques en Europe. Elle tient également une place cruciale dans la définition des orientations stratégiques du réseau européen de réglementation des médicaments et dans le développement de réseau de santé Européen. Ainsi l'EMA et l'HMA élaborent la stratégie du réseau des agences européennes des médicaments en identifiant des priorités et objectifs communs (40).

1.2 Heads of Medicines Agencies (HMA)

Heads of Medicines Agencies (HMA), fondée en 1995, est une organisation en réseau regroupant 46 autorités de santé nationales des pays de l'UE et de l'EEE (41). Ces autorités de santé nationales sont responsables de la réglementation des médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi que de la supervision des activités de santé publique au sein de leur pays respectif.

L'HMA, basée sur un système de collaboration et de coopération, participe activement au fonctionnement du réseau européen de réglementation des médicaments. Le réseau entretient des liens étroits avec l'EMA et la Commission Européenne. De plus, les autorités membres soutiennent le réseau en fournissant des ressources professionnelles et scientifiques de haute qualité dans tous les domaines de la réglementation des médicaments.

Son principal objectif est d'améliorer l'optimisation et la cohérence du système européen de réglementation des médicaments par l'harmonisation des pratiques et des normes ainsi que des réponses coordonnées aux défis de santé publique. Le réseau aborde également des questions stratégiques telles que l'échange d'information et la supervision du partage du travail et dans les procédures de reconnaissance mutuelle (MRP) et les procédures décentralisées (DCP), entre autres (41).

L'HMA est organisée en plusieurs groupes de travail dont certains sont communs à d'autres organisations telles que l'EMA par exemple. Il existe, entre autres, deux groupes de travail pour les médicaments à usage humain : le groupe de coordination des essais cliniques (CTCG – Clinical Trials Coordination Group) et le réseau d'innovation européen (EU-IN – EU-innovation Network) (37).

Le CTCG est composé d'experts dans la classification, l'évaluation et la supervision des essais cliniques. Le groupe est mandaté à accroître l'attractivité de l'UE pour les essais cliniques par l'harmonisation et l'optimisation de l'environnement réglementaire (42). Par exemple, entre 2022 et 2023, le CTCG a travaillé sur différents sujets comme la transition des essais cliniques vers le nouveau règlement, l'optimisation du CTIS ou encore la mise à jour des bonnes pratiques cliniques. Aujourd'hui, le CTCG engage ses ressources dans deux projets pilotes pour améliorer les essais cliniques en Europe dans le cadre d'ACT EU.

Le premier projet pilote permet aux développeurs de médicaments qui le souhaitent, d'obtenir des conseils scientifiques sur les essais cliniques et sur les exigences relatives aux demandes d'AMM. Dans le cadre de ce programme pilote, le groupe de travail sur les conseils scientifiques de l'EMA et le CTCG collaborent et fournissent des avis scientifiques conjoints. Le second projet pilote, coordonné par le CTCG, apporte un appui technique et réglementaire sur l'élaboration d'une demande initiale d'essai clinique via CTIS. Les informations récoltées à travers ces projets serviront de base à un éventuel changement de champ d'application et à une décision finale du groupe de pilotage d'ACT EU sur la manière d'optimiser le soutien aux essais cliniques à l'avenir.

Le second groupe de travail pour les médicaments à usage humain, EU-IN, est tourné vers l'innovation (43). En effet, l'un des objectifs stratégiques de l'HMA est de favoriser l'innovation, priorités identifiées dans le plan de travail pluriannuel de l'HMA, et l'adoption de méthodes innovantes dans le développement des médicaments. Le groupe doit permettre de faciliter le développement de médicaments innovants et de technologies associées en comblant les lacunes en matière de soutien réglementaire précoce, en soutenant la collaboration au sein du réseau réglementaire, et en particulier entre les autorités nationales compétentes au sein de l'HMA. EU-IN est doté d'un mandat conjoint du réseau des directeurs des agences du médicament (HMA) et de l'EMA.

L'HMA et l'EMA collaborent étroitement à travers ces groupes. Pour les essais cliniques ceux-ci sont orientés autour de l'innovation et de l'efficacité réglementaire. L'HMA et l'EMA élaborent également une stratégie commune, la stratégie des réseaux des agences européennes du médicament, identifiant des défis et objectifs communs vers lesquels sont allouées les ressources du réseau (40).

1.3 La Commission Européenne

La Commission Européenne (CE), fondée en 1958, est l'organe exécutif de l'Union Européenne. En effet, elle est responsable de l'élaboration de propositions législatives et veille à la mise en œuvre des politiques et législations au sein de l'UE. Ainsi elle représente les intérêts de l'UE à l'internationale, et assure une approche coordonnée entre les pays membre (42).

La CE et les pays de l'UE travaillent ensemble à la construction d'une Europe de la santé forte et veille à ce que l'UE et ses États membres soient prêts à relever des défis communs dans de nombreux domaines : vaccins, accès aux médicaments, cancer, maladie rare, innovation, numérique en santé, etc.

Du fait de son rôle législatif, la commission européenne contribue à l'évolution du secteur de la santé en Europe en définissant la stratégie pharmaceutique pour l'Europe (45), visant à structurer profondément le secteur pharmaceutique. De cette façon, la Commission Européenne participe donc à la transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques au sein de l'UE.

En plus de son action législative et stratégique, la CE joue un rôle important dans le domaine de la recherche clinique en soutenant les initiatives et infrastructures de recherche à travers des programmes de financement et veille à ce que les résultats de la recherche soient rapidement traduits en bénéfices pour les patients européens. En matière d'innovation, la CE encourage la collaboration transfrontalière entre les chercheurs, les institutions académiques et les entreprises, favorisant ainsi le développement de nouvelles thérapies et technologies de santé.

Tous les cinq ans, dès le début d'une nouvelle Commission, de nouvelles priorités sont définies. Ces priorités sont ensuite traduites en actions concrètes à travers un plan d'action. En matière de santé, la CE définit la stratégie pharmaceutique pour l'Europe, celle en cours ayant été adoptée en 2020 jusqu'en 2025, sera abordée dans une partie suivante (45).

2 UN MOUVEMENT GENERAL : VERS UNE NOUVELLE POLITIQUE DE SANTE EUROPEENNE

L'évolution réglementaire des essais cliniques s'inscrit cependant un contexte plus global d'évolution du système de santé européen. Les entités réglementaires européennes mettent en place des initiatives et stratégies ayant pour objectif de renforcer la place de l'Europe dans le monde en matière de santé et moderniser ce secteur au sein de l'UE. Les objectifs de ces stratégies et initiatives convergent notamment vers l'innovation en santé.

2.1 Stratégie pharmaceutique pour l'Europe

La stratégie pharmaceutique pour l'Europe (45), adoptée en 2020, a pour objectif de répondre aux besoins des patients tout en soutenant l'industrie dans le développement de nouvelles technologies et thérapeutiques et en remédiant aux défaillances du système de santé européen. Cette stratégie permet d'identifier et de structurer les travaux réglementaires échelonnés sur plusieurs années. Ce programme, comprend des réformes réglementaires profondes et des mesures qui sont mises en œuvre jusqu'en 2025.

La stratégie pharmaceutique pour l'Europe s'articule autour de quatre axes principaux (45) :

- Les patients : répondre à leurs attentes en couvrant les besoins médicaux non satisfaits et garantissant l'accès à des médicaments abordables
- L'industrie pharmaceutique : soutenir la compétitivité, l'innovation et la durabilité dans le développement des médicaments
- Les crises sanitaires : mettre en place des mécanismes de réaction aux crises efficaces et des chaînes d'approvisionnement sécurisées
- La place de l'UE à l'échelle mondiale : renforcement de la place de l'EU dans le monde, tout en assurant un niveau élevé de norme de qualité, d'efficacité et de sécurité

Cette stratégie est développée afin d'apporter des réponses aux défis identifiés et limites du secteur de santé européen, mis en lumière en partie par la crise du Covid-19. En effet, le secteur pharmaceutique est également un enjeu en matière d'économie. Les entreprises pharmaceutiques sont des contributeurs majeurs de l'économie européenne et investissent dans la recherche et le développement. Cependant, tous les patients européens ne profitent pas des innovations, de traitement ou de diagnostic. L'enjeu est donc de pouvoir faire bénéficier au citoyen de l'EU à des thérapies innovantes de qualités et abordables. Suite à la crise du Covid-19, la question de l'accès aux traitements et de gestion des pénuries étaient des enjeux majeurs en Europe, la plupart des productions étant basées dans d'autres régions du monde.

Pour répondre aux ambitions de ces axes principaux de travail et de développement, des initiatives et actions principales sont envisagées. L'évolution de l'environnement réglementaire des essais cliniques en Europe est identifiée comme levier dans plusieurs thématiques telles que « Donner la priorité aux besoins médicaux non satisfaits » pour répondre aux attentes des patients, « Favoriser l'innovation et la transformation numérique » ou encore « Assurer l'accès des patients aux médicaments » (45).

En effet, la mise en œuvre réussie du REC est un enjeu surveillé car apporte un cadre harmonisé et coordonné. Ce nouveau cadre, ainsi que l'émergence d'un consensus entre les autorités réglementaires européennes dans la définition de leur politique, doivent permettre de soutenir l'émergence de conception et méthodologie d'essai clinique innovant. La stratégie prévoit que cette innovation soit dédiée aux patients, axant les priorités de recherche sur les besoins non satisfaits.

De plus, l'investissement dans la R&D et l'innovation pharmaceutique sont des outils permettant de garantir l'accès des patients à des traitements innovants et efficaces. La stratégie envisage d'adapter les systèmes d'incitation financier de l'UE pour répondre au besoin non satisfaits, ou encore d'orienter le financement de la recherche fondamentale dans de nouveaux domaines thérapeutiques. Le financement de projets de recherche-innovation dans le cadre d'essais adaptatifs montre que la recherche peut amorcer des changements susceptibles de réduire les coûts et les délais de développement, permettant l'accès facilité des patients à des traitements abordables (45).

Cette stratégie pharmaceutique pour l'Europe 2020-2025 a permis de définir les objectifs principaux à atteindre au cours de cette période. La définition de ces objectifs permet de définir les axes prioritaires des travaux de réglementation et d'allouer les ressources des différentes instances en ce sens. ACT EU est ainsi une initiative commune à la CE, l'EMA et l'HMA, mise en place afin de répondre aux objectifs de cette stratégie (39).

2.2 Stratégie des réseaux de l'Agence Européenne du Médicaments

L'EMA et l'HMA sont deux instances essentielles de la régulation de la santé en Europe. Elles collaborent étroitement, notamment au travers des groupes de travail, et planifient également, tous les cinq ans, la stratégie du réseau des agences européennes du médicament (40). Celle-ci identifie des priorités et objectifs communs et donne une orientation stratégique aux travaux de réglementation du réseau européen d'autorités compétentes.

La stratégie de l'horizon 2025, couvrant la période de 2020 à 2025, identifie des défis tels que l'approvisionnement des médicaments, l'adaptation face aux évolutions scientifiques et technologiques, et les réponses aux crises sanitaires mondiales. En réponses à ces défis, six priorités sont définies (40) :

- Disponibilité et accessibilité des médicaments
- Analyse de données, outils numériques et transformation numérique
- Innovation
- Résistance aux antimicrobiens et autres menaces émergentes pour la santé
- Les défis de la chaîne d'approvisionnement
- Pérennité du Réseau et excellence opérationnelle

Tous les efforts sont orientés à l'aboutissement de ces priorités. Comme la stratégie pharmaceutique pour l'Europe de la CE (45), l'implémentation réussie du REC est un enjeu de l'EMA et l'HMA. La période couverte par ces stratégies concorde avec la période de transition de la directive 2001/20/CE vers le REC et de pleine mise en application du règlement européen des essais cliniques.

Les bénéfices attendus de la mise en place du REC sont abordés dans trois priorités « disponibilité et accessibilité des médicaments », à travers la volonté de prise en charge des maladies rares ou besoins non satisfaits, « l'analyse des données, outils numériques et transformation numérique » et « innovation » (40). On peut constater que cette feuille de route de l'EMA et l'HMA est très fortement inspiré et en lien étroit avec la stratégie pharmaceutique de la CE (45), celle-ci cadrant effectivement l'ensemble des directions stratégiques européenne pour la santé sur une période de cinq ans.

Afin d'améliorer la disponibilité et l'accessibilité des médicaments, les enjeux liés aux essais cliniques se concentrent sur la nécessité d'une collaboration entre les différentes instances régulatrices et évaluatrices afin d'optimiser le processus de développement et d'évaluation des médicaments. Cette collaboration doit permettre d'orienter vers des plans de développement permettant de fournir des preuves cliniques robustes, mais également d'aligner les programmes nationaux d'accès compassionnel autorisant un accès pour les patients à un stade avancé du développement.

Dans le cadre l'analyse des données et transformation numérique, l'objectif est de permettre l'accès et l'analyse des données issus des patients traités dans les essais cliniques et de promouvoir la standardisation des données ciblées. Dans ce cadre dynamique de développement technologique, la

réglementation doit rester dynamique et centrer sur l'apprentissage dans le cadre réglementaire actuel. L'analyse des données de vraie vie est complémentaire des données issues des essais cliniques.

Afin de soutenir l'innovation dans les essais cliniques, le réseau des agences EMA et HMA doit renforcer son expertise dans la gestion de conceptions plus complexes. Cette innovation va de pair avec un cadre réglementaire harmonisé au sein de l'UE et la mise en place d'outils numériques appropriés tel que CTIS. De nouvelles conceptions et méthodologies d'essais cliniques innovantes mettent déjà le réseau à l'épreuve, évoquant la nécessité d'un système réglementaire adaptatif et coordonné. Les conceptions complexes, l'utilisation de nouvelles technologies, ou encore l'utilisation de l'intelligence artificielle peuvent aussi être synonyme de problèmes de cybersécurité. L'objectif du réseau est de gagner en compétence et d'adapter le paysage informatique pour gérer ces produits innovants.

Un rapport de mi-parcours est publié en 2023 et fait état des actions menées par l'EMA et l'HMA, et des actions qu'il reste à mener (46). De nombreuses réalisations sont abordées et notamment dans le cadre de « favoriser l'innovation dans les essais cliniques ». La mise en place et l'amélioration continue du CTIS, la réorganisation du CTEG, la création du groupe de travail EU-IN ou encore la mise en place d'ACT-EU sont des réalisations allant dans le sens de l'innovation dans les essais cliniques. Ces réalisations mettent également l'accent sur la collaboration des différents acteurs dans des groupes de travaux, groupes de pilotages, et consultations publiques, un exemple en est la révision des règles de transparence du CTIS. Concernant l'évolution du cadre réglementaire pour la production de données cliniques émergentes, la rénovation des bonnes pratiques cliniques ou la mise en place de directives spécifiques et révision de directives existantes en font partie.

Une réalisation phare dans la poursuite de l'innovation est la création du groupe de pilotage de l'ACT EU et la définition de son plan de travail et actions prioritaires (47).

Le réseau européen des agences du médicament travaille actuellement à la révision et à la mise à jour de sa stratégie pour l'horizon 2028. La stratégie actualisée tient compte des progrès accomplis jusqu'à présent et reconnaît la nécessité de s'adapter aux initiatives émergentes, aux progrès technologiques, défis environnementaux et d'autres évolutions rapides qui remodelent l'environnement de santé européen. L'accessibilité aux médicaments, la compétitivité de l'UE, l'implémentation des technologies et l'innovation restent des priorités dans cette stratégie à l'horizon 2028 (48).

3 INITIATIVES D'ACCELERATION DES ESSAIS CLINIQUES EN EUROPE : ACT EU

ACT-EU, ou l'initiative d'accélération des essais cliniques en Europe, est une initiative commune de la commission européenne, de l'EMA et de l'HMA (39). Celle-ci vise à transformer la manière dont les essais cliniques sont initiés et menés afin de promouvoir la recherche clinique en Europe. ACT-EU s'appuie sur la mise en place du REC et le lancement de CTIS depuis janvier 2022. Cette initiative contribue à la mise en œuvre de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe et la stratégie du réseau européen des agences du médicament à l'horizon 2025.

3.1 Contexte et enjeux

Cette initiative est mise en place pour répondre aux nombreux enjeux autour des essais cliniques en Europe. Ces enjeux ont été identifiés dans les parties précédentes : cadre réglementaire lent et complexe avant la mise en place du REC, régression de la place de l'Europe dans le monde en termes d'essai clinique et diminution de la génération de donnée sur les patients Européens.

Ces enjeux ont été mis en lumière en partie au cours de la pandémie du Covid-19. En effet, au cours de celle-ci les autorités réglementaires ont observé peu d'essais se déroulant dans plusieurs pays européens, la majorité des demandes d'essais concernaient de petits États membres. A l'époque, le cadre réglementaire fractionné nuisait à la réactivité de la recherche, observé en particulier en période de crise sanitaire. De plus, les coûts élevés des essais cliniques sont un obstacle au développement d'essais cliniques par des promoteurs universitaires. Ces difficultés pourraient expliquer le manque de donnée recueillies sur les patients européens et l'absence de ces données dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché (39).

Les autorités réglementaires européennes reconnaissent la nécessité d'améliorations et ont formulées des recommandations dans leurs stratégies, stratégie pharmaceutique de la CE et stratégie des réseaux de l'HMA et l'EMA, pour encourager l'innovation dans les essais cliniques. Cette initiative commune permet d'identifier les besoins principaux et d'allouer des ressources à la réalisation des travaux nécessaires à la bonne mise en œuvre des politiques pharmaceutiques européennes pour les essais cliniques. Ainsi ACT EU soutien le développement d'essais cliniques plus intelligents grâce à l'innovation réglementaire, technologique et méthodologique (37).

3.2 Objectifs

ACT EU est un programme pluriannuel identifiant les moyens et actions à mettre en œuvre afin de créer un environnement favorable à la recherche et au développement pharmaceutique (39).

L'initiative s'appuyant sur l'entrée en application du REC, sa bonne mise en place et une transition réussie vers CTIS est un objectif suivi de près par ACT EU. Cela doit permettre de soutenir la réalisation d'essais cliniques multinationaux d'envergures, renforcer la coordination entre les parties prenantes en réduisant le fardeau administratif.

Un autre objectif de cette initiative est de soutenir le développement de la recherche universitaire européenne. En effet, les promoteurs universitaires ont souvent moins de moyen, tant financier que ressource humaine ou connaissance réglementaire, à investir dans les essais cliniques. Le groupe de pilotage d'ACT EU reconnaît qu'un financement public supplémentaire de l'UE peut être nécessaire notamment dans le soutien des promoteurs universitaire à la réalisation d'essais multinationaux.

Les objectifs d'ACT EU sont également centrés autour d'une collaboration active des instances réglementaire, notamment pour les aspects d'orientation stratégique, d'accompagnement des promoteurs via les avis scientifiques afin de permettre la génération de données d'intérêts pour l'évaluation du dossier d'AMM.

Toutes les parties prenantes doivent être mises à contribution et travailler de concert notamment pour la mise à disposition des médicaments sur le marché européen.

L'innovation est également au cœur de cette initiative, notamment afin de permettre un alignement avec la constante évolution des secteurs technologiques et l'arrivée de l'intelligence artificielle. Ces avancées révolutionnent déjà le secteur pharmaceutique et de santé.

3.3 Les actions prioritaires

Afin de d'aboutir à la réalisation des objectifs poursuivis par ACT-EU, 11 actions prioritaires sont identifiées dans un plan de travail pluriannuel (47,49,50). Le plan de travail détaillé met en évidence des domaines d'intérêt tels que l'innovation dans les essais cliniques, des méthodologies robustes et la collaboration entre les parties prenantes. Cela rend également les objectifs ciblés plus transparents, car toutes les priorités et les livrables y sont décrits.

Les actions prioritaires sont les suivantes (51) :

- Cartographie et gouvernance des activités existantes
- Mise en application réussie du REC
- Plateforme multipartite
- Soutien des promoteurs non-commerciaux (universitaire par exemple)
- Modernisation des bonnes pratiques cliniques
- Analyses des essais cliniques
- Campagne de communication ciblée
- Avis scientifiques coordonnés
- Méthodologie
- Sécurité des essais cliniques
- Programme de formation
- Facilitation des essais cliniques en cas d'urgence sanitaires

Ces 11 priorités et les actions liées sont réparties sur un calendrier de travail de 5 ans, de 2022 à 2026.

ACT EU étant un programme pluriannuel, de nombreuses actions ont déjà été menées, par exemple la révision des BPC avec l'ICH E6 (R3) adopté en janvier 2025 (52), mais d'autres encore restent à poursuivre. Le plan de travail a vu plusieurs actualisations depuis sa mise en place en 2022, dont une révision en 2023 (50) et la dernière en date en 2025 (49). Ces actualisations tiennent compte des réalisations de ces dernières années et d'éventuelles réorientations stratégiques. Dans les sous-parties suivantes un focus sera fait sur les actions prioritaires liées à des enjeux évoqués précédemment.

3.3.1 Mise en application du REC

Cette action prioritaire d'ACT EU était également un objectif de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe et de la stratégie du réseau des agences réglementaires de l'EU. Celle-ci visait à superviser la mise en œuvre en temps voulu du règlement et de ses actes d'exécution.

En effet, mise en évidence en 2022 avec le début de l'entrée en application du REC, sa pleine application est suivie et tracké encore aujourd'hui, alors que la période de transition s'est achevée fin janvier 2025. Au cours de cette période de transition, les performances de l'environnement européen des essais cliniques ont été suivies à travers des indicateurs de performance publiés tous les mois dans

des rapports. Des consultations publiques ont permis de suivre les retours des utilisateurs de la plateforme pour faire évoluer CTIS et ont notamment permis la révision des règles de transparence.

Aujourd'hui tous les essais cliniques passent par CTIS et le plan de travail révisé 2025-2026 prévoit toujours de suivre les performances de l'environnement réglementaire européen (49).

3.3.2 Soutien des promoteurs non-commerciaux

L'objectif est de comprendre les obstacles qui empêchent les promoteurs non-commerciaux de planifier et de lancer des essais cliniques multinationaux d'envergure. L'identification de ces obstacles doit permettre la mise en place d'action.

Les actions envisagées sont notamment la mise en place d'avis scientifiques spécialisés ou la création et maintien d'une assistance réglementaire, en s'appuyant sur les activités nationales, y compris un soutien supplémentaire pour les questions opérationnelles liées au CTIS.

Les bénéfices de ces actions sont notamment suivis dans les rapports publiés dans le cadre de l'action prioritaire « Mise en œuvre réussi du REC ». On y retrouve le nombre d'essai clinique de promoteur non-commerciaux autorisé en Europe, ou encore le nombre de pays impliqué dans ces essais. Les données de performances renseignent sur les bénéfices des actions mises en place dans le cadre de cette action prioritaire.

Dans le rapport de décembre 2024 (53), on observe une augmentation du nombre d'essais cliniques multinationaux par des promoteurs non-commerciaux.

3.3.3 Plateforme multipartite

Le bon déroulement des essais cliniques repose sur de nombreux acteurs. Les possibilités de dialogues entre toutes ces parties prenantes étaient limitées. Ainsi l'objectif de cette action prioritaire était la création d'un groupe facilitant les échanges et discussions entre tous les acteurs des essais cliniques. Ce dialogue doit faciliter l'évolution de l'environnement des essais cliniques en augmentant la confiance entre les acteurs et en aidant à identifier les principales avancées dans les méthodes d'essais cliniques, la technologie et en trouvant des solutions pratiques pour permettre et stimuler l'innovation.

Une consultation publique a été lancée en janvier 2023, aboutissant au lancement de la plateforme en juin 2023. De plus, un groupe consultatif est créé en mars 2024. La plateforme se réunit tous les ans avec une réunion publique, tandis que le groupe consultatif se réunit tous les trimestres. Au sein de ce groupe, les parties prenantes peuvent discuter de leurs besoins et de leurs priorités et les communiquer aux partenaires réglementaires de l'ACT EU.

La mise en place de ces groupes permette de clôturer cette action prioritaire.

3.3.4 Avis scientifiques coordonnés

Au moment de la rédaction de cette action prioritaire, en 2022, il existait déjà des possibilités pour obtenir des avis scientifiques sur les essais cliniques par différents acteurs réglementaires au sein de l'UE. Le but de cette action était d'analyser les possibilités existantes en fonction des besoins des promoteurs dans le but de rationaliser et de renforcer la coordination des conseils scientifiques entre

l'approbation et la conception des essais cliniques dans le réseau de réglementation des médicaments de l'UE.

Ainsi, des initiatives pilotes ont été mises en place afin de faciliter le dialogue entre les acteurs. Ces deux initiatives ont été évoquées dans la partie 1.2 Heads of Medicines Agencies (HMA), l'une coordonnée par le CTCG porte sur les conseils en amont d'une demande initiale d'autorisation et l'autre porte sur des avis scientifiques entre l'approbation et la conception des essais et est une collaboration entre le groupe de travail sur les conseils scientifiques de l'EMA et le CTCG.

Une analyse des initiatives pilotes, suivie d'une publication des apprentissages, aura lieu en 2025. A la suite de quoi, des propositions finales seront examinées, afin de faciliter le développement de médicaments sûrs et efficaces au bénéfice des patients.

Pour conclure, cette initiative engendre une transformation globale de l'environnement réglementaire des essais cliniques en Europe. Des premiers résultats sont observés et suivis mais le plan de travail actuel doit se poursuivre jusqu'en 2026 et toutes les actions mises en place dans cette initiatives recherche des bénéfices à long terme.

4 REFORME DE LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

La transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques en Europe par la mise en application du REC, ou encore les différentes politiques stratégiques de santé guidant l'EU et les initiatives et objectifs abordées, s'inscrivent dans une réforme plus profonde des réglementations européennes en matière de produits de santé.

La stratégie pharmaceutique de la CE et la stratégie du réseau européen d'agences du médicament mentionnent également dans leurs objectifs la nécessité d'interopérabilité en matière de produits de santé et une révision de la réglementation.

Ainsi le processus de révision complète de la réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux (DM) s'est achevé en 2017 par l'adoption du règlement UE n°2017/745 spécifique aux dispositifs médicaux (54), et le règlement UE n°2017/746 spécifique aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) (55). De nombreux sujets sont cadrés mais on y aborde également le développement clinique des DM et DMDIV mais aussi l'éventuel développement conjoint avec d'autres produits de santé ou médicaments. L'objectif est de rester compétitif et en lien avec les évolutions technologique actuelle. De même que pour le REC, ces modifications intervenant dans une même temporalité, une phase de transition est prévue entre 2021 et jusqu'en 2027.

A travers ces stratégies quinquennales, couvant les orientations stratégiques entre 2020 et 2025, on comprend que ces évolutions interviennent également dans le cadre d'une refonte profonde de la législation pharmaceutique Européenne. En effet, le développement clinique des produits de santé n'est qu'une part du cycle de vie de ces produits et ne saurais aller de pair avec une révision de la réglementation sur le développement, la production et la commercialisation des produits de santé. La législation pharmaceutique en Europe n'avait été retravaillée d'une telle manière depuis plus de 20 ans, une révision par génération. Cette réforme est une étape cruciale vers une Europe de la santé (56).

Cette réforme de la réglementation du secteur pharmaceutique est centrée sur le patient. La révision vise à atteindre les objectifs suivants (56) :

- Un accès équitable des patients aux produits de santé au sein de l'EU
- Sécurisation de l'approvisionnement et réduction du risque de pénurie
- Innovation et compétitivité au sein du secteur pharmaceutique en constituant un environnement favorable à la R&D
- Rendre les médicaments plus durables sur le plan environnemental
- Lutter contre l'antibio-résistance

Ces objectifs sont poursuivis au sein d'un marché unique et d'un cadre réglementaire favorable.

Le 26 avril 2023, la Commission Européenne a présenté des propositions pour une nouvelle directive et un nouveau règlement, révisant et remplaçant la législation générale existante sur les produits pharmaceutiques, le règlement UE n° 726/2004 et la directive 2001/83/CE, et la législation relative aux médicaments destinés aux enfants et aux maladies rares, règlement (CE) n° 1901/2006 et règlement (CE) n° 141/2000/CE, respectivement (57).

Le Parlement européen a adopté sa position et soutenu ces propositions le 10 avril 2024 (55). Le Parlement a réitéré son soutien à une réforme globale de la législation pharmaceutique qui vise à garantir des médicaments sûrs, efficaces et de qualité, à favoriser l'innovation et le développement de médicaments pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits et à stimuler la recherche sur les nouveaux antimicrobiens pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens.

Les discussions se poursuivent et le dossier est maintenant entre les mains du Conseil, qui n'a pas encore adopté sa position.

CONCLUSION

En conclusion, les essais cliniques au sein de l'Union Européenne obéissent à un cadre réglementaire stricte et nécessaire afin de garantir la sécurité des participants se prêtant à ces recherches cliniques. Les réglementations sont essentielles afin de définir les fonctions et rôles de chacun des acteurs impliqués. Ces définitions et ce cadre législatif permet de garantir la sécurité des patients mais aussi les responsabilités partagées par tous les acteurs qui travaillent ensemble afin de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits de santé.

Les essais cliniques s'inscrivent dans un cadre réglementaire dynamique, qui ne cesse d'évoluer depuis le Code de Nuremberg et la Déclaration d'Helsinki, premiers textes énonçant les grands principes éthiques encadrant la recherche médicale sur la personne humaine. Par la suite les lois nationales et réglementations européennes n'ont cessés d'évoluer afin de renforcer la protection des patients et l'accessibilité aux produits de santé innovants.

L'entrée en vigueur du règlement (UE) n°536/2014 (REC) a marqué une étape cruciale dans l'évolution des essais cliniques au sein de l'Union Européenne et de l'Espace Économique Européen. Ce règlement a permis l'harmonisation et la simplification des procédures d'évaluation et de suivi des essais cliniques, tout en maintenant un haut niveau de sécurité pour les participants.

Une majorité des objectifs du REC sont permis par la mise en place d'une plateforme unique : la plateforme Clinical Trial Information System (CTIS). CTIS permet la centralisation des données, la simplification et fluidification des procédures européenne relatives aux essais cliniques et facilite la collaboration. L'augmentation de la transparence dans les essais cliniques, essentielle pour renforcer la confiance du public et des patients dans la recherche clinique et les médicaments expérimentaux, est rendue possible par la mise à disposition du grand public de nombreuses informations relatives aux essais cliniques dans l'UE. CTIS permet cependant de maintenir un juste équilibre entre l'amélioration de la transparence et de l'accès des patients aux informations en garantissant la protection des données sensibles et des informations commerciales et confidentielles. Cette ouverture au grand public est une reconnaissance du rôle de plus en plus central du patient dans les essais cliniques et plus largement dans le système de santé européen.

La volonté des politiques européenne, à travers le REC, d'ouverture à des essais cliniques multinationaux d'envergures est un pas vers l'innovation et l'objectif de l'Europe d'être un acteur mondial majeur de la santé et de l'innovation thérapeutique. Ces évolutions sont essentielles pour maintenir l'Europe à la pointe de la recherche médicale et pour offrir aux patients des traitements innovants et sécurisés.

Ainsi, la transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques en Europe est un processus complexe mais nécessaire pour répondre aux défis actuels de la recherche clinique, aller vers une augmentation du nombre d'essais cliniques menés en Europe et réduire l'écart concurrentiel avec les autres puissances mondiales dans ce domaine.

Cette nouvelle réglementation des essais cliniques en Europe s'accompagne d'initiatives et projets pour renforcer son champ d'action. L'initiative d'accélération des essais cliniques en Europe, ACT EU, commune de la commission européenne, de l'EMA et de l'HMA, en est un exemple. Celle-ci vise à transformer la manière dont les essais cliniques sont initiés et menés afin de promouvoir la recherche clinique en Europe. Celle-ci contribue à la mise en œuvre de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe et la stratégie du réseau européen des agences du médicament à l'horizon 2025.

La transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques en Europe n'est pas la seule transformation réglementaire envisagée. En effet, c'est le paysage réglementaire européen qui évolue de manière globale et une nouvelle réglementation pharmaceutique est aujourd'hui en construction.

Comme le paysage de la santé, qui évolue au fil des innovations, recherches et nouvelles technologies, l'environnement réglementaire doit sans cesse s'adapter, se modifier voir se révolutionner afin de suivre et d'encadrer au mieux l'évolution de la santé.

Cependant, la mise en place de ces évolutions, le règlement ou les politiques de santé européenne, sont encore trop récentes pour en apprécier l'impact mondiale ou les résultats sur la prise en charge des patients européens. Il est a noté que ce travail tiens compte des informations disponibles au moment de sa rédaction et que les résultats attendus seront à évaluer à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parlement Européen et du Conseil. Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Avril 2014. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1694091300015> [Consulté le 10 juin 2023]
2. Code de la Santé Publique. Partie Législative, Première Partie, Livre Ier, Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1128-12) [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154978/#LEGISCTA000025457387 [Consulté le 27 décembre 2023]
3. LEEM. L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.leem.org/linnovation-therapeutique-un-processus-long-et-couteux-0> [Consulté le 26 décembre 2023]
4. INSERM. Développement du médicament, de l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/> [Consulté le 26 décembre 2023]
5. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Le développement du médicament [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament> [Consulté le 26 décembre 2023]
6. LEEM. Recherche et Développement [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement> [Consulté le 26 décembre 2023]
7. Ministère du Travail de la Santé et des Solidarité. Les 3 champs de l'innovation en santé [Internet]. 2026. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/innovation-en-sante/article/les-3-champs-de-l-innovation-en-sante> [Consulté le 10 février 2024]
8. LEEM. Essais cliniques 2030 [Internet]. 2022 mars 10. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2022-03/Etude%20essais%202030_complete_Leem.pdf [Consulté le 18 février 2025]
9. Deloitte. Étude Deloitte sur l'industrie pharmaceutique : des rendements en hausse dans le domaine de la recherche et du développement [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.deloitte.com/ch/fr/about/press-room/etude-deloitte-sur-lindustrie-pharmaceutique-des-rendements-en-hausse-dans-le-domaine-de-la-recherche-et-du-developpement.html> [Consulté le 25 mars 2025]
10. ANSM. ANSM – Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments - Tome 1 - Mai 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/annexe-2-definitons-01062018.pdf> [Consulté le 10 février 2024]
11. Conseil International pour l'Harmonisation. Bonnes Pratiques Cliniques (ICH E6 (R2)) [Internet]. ICH E6 (R2). Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [Consulté le 27 décembre 2023]

12. ANSM. Encadrer les essais cliniques [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques#title> [Consulté le 10 février 2024]
13. Agence Européenne du Médicament. Clinical Trial in Human Medicines [Internet]. Disponible sur: [Clinical trials in human medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://clinicaltrials.europa.eu/) [Consulté le 14 mars 2024]
14. Code de Nuremberg [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf> [Consulté le 10 février 2024]
15. Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki [Internet]. 1964. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/> [Consulté le 10 février 2024]
16. Center of Disease Control and Prevention. The USPHS Untreated Syphilis Study at Tuskegee [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/tuskegee/about.html> [Consulté le 14 mars 2024]
17. GMP Insiders. Understanding GxP Regulations in The Pharmaceutical Industry. Disponible sur: <https://gmpinsiders.com/understanding-gxp-regulations-in-pharma-industry/> [Consulté le 18 février 2025]
18. Journal officiel de la République française. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 DITE HURIET RELATIVE A LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000508831> [Consulté le 14 mars 2024]
19. Parlement Européen et du Conseil. DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&qid=1710329357752> [Consulté le 27 décembre 2023]
20. Commission Européenne. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=PL> [Consulté le 10 février 2024]
21. Commission Européenne. Directive 2005/28/CE de la commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:091:0013:0019:FR:PDF> [Consulté le 10 février 2024]
22. Parlement Européen et du Conseil. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1710415154385> [Consulté le 10 février 2024]

23. Parlement Européen et du Conseil. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&qid=1710415268462> [Consulté le 10 février 2024]
24. Commission Européenne. Règlement d'exécution (UE) 2022/20 de la Commission, du 7 janvier 2022, portant modalités d'application du règlement (UE) no 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la mise en place des règles et procédures de coopération entre les États membres dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des essais cliniques [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32022R0020#d1e40-14-1> [Consulté le 10 février 2024]
25. Agence Européenne du Médicament. Quick guide - Overview of CTIS workspaces and common system functionalities (CTIS Training Programme – Module 2) [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/cttm02_-_quick_guide_en.pdf [Consulté le 17 septembre 2024]
26. Agence Européenne du Médicament. Introductory guide CTIS for SMEs and Academia (CTIS Training Programme – Module 19) [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/quick-guide-introduction-ctis-smes-and-academia-ctis-training-programme-module-19_en.pdf [Consulté le 17 septembre 2024]
27. Agence Européenne du Médicament. Quick guide - Introduction How to evaluate a Clinical Trial Application: Assessment and Decision (CTIS Training Programme – Module 08) [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/quick-guide-introduction-how-evaluate-initial-clinical-trial-application-assessment-and-decision-ctis-training-programme-module-08_en.pdf [Consulté le 17 septembre 2024]
28. Agence Européenne du Médicament. Step-by-step guide How to evaluate an Additional MSC clinical trial application (CTIS Training Programme – Module 08) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/step-step-guide-how-evaluate-additional-msc-clinical-trial-application-ctis-training-programme-module-8_en.pdf [Consulté le 17 septembre 2024]
29. Agence Européenne du Médicament, Commission Européenne, Head of Medicines Agencies. Règles de Transparence du CTIS [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/revised-ctis-transparency-rules_en.pdf [Consulté le 17 septembre 2024]
30. Parlement Européen et du Conseil. Le règlement (UE) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&qid=1711037670414> [Consulté le 20 septembre 2024]
31. Agence Européenne du Médicament. Joint Controllership Arrangement With regard to the Clinical Trials Information System (CTIS) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-controllership-arrangement-regard-clinical-trials-information-system-ctis_en.pdf [Consulté le 20 septembre 2024]

32. Agence Européenne du Médicament. Glossary - Regulatory terms : Commercially confidential information [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/commercially-confidential-information> [Consulté le 20 septembre 2024]
33. Ministère du Travail de la Santé et des Solidarité. Qu'est-ce qu'un événement sanitaire indésirable ? [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/article/qu-est-ce-qu-un-evenement-sanitaire-indesirable#:~:text=Un%20%C2%AB%20%C3%A9v%3%A9nement%20ind%C3%A9sirable%20%C2%BB%20est%20un,la%20sant%C3%A9%20d%27une%20personne.> [Consulté le 19 septembre 2024]
34. Conseil International pour l'Harmonisation. ICH E2F - Development Safety Update Report [Internet]. 2010. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf [Consulté le 21 septembre 2024]
35. Commission Européenne. The future of European competitiveness - Part B [Internet]. 2024. Disponible sur: https://commission.europa.eu/document/download/ec1409c1-d4b4-4882-8bdd-3519f86bbb92_en?filename=The%20future%20of%20European%20competitiveness_%20In-depth%20analysis%20and%20recommendations_0.pdf [Consulté le 18 février 2025]
36. Agence Européenne du Médicament. CTR / CTIS go-live press briefing 25 January 2022 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=aHpd8s1mv2o> [Consulté le 18 février 2025]
37. IQVIA, EFPIA, Vaccines Europe. Assessing the clinical trial ecosystem in Europe - Final Report [Internet]. 2024. Disponible sur: https://efpia.eu/media/o2gjnfmfu/efpia_ve_iqvias_assessing-the-clinical-trial-ct-ecosystem.pdf [Consulté le 25 mars 2025]
38. Agence Européenne du Médicament, Commission Européenne, Head of Medicines Agencies. Monitoring the European clinical trials environment - A deliverable of the ACT EU Priority Action 2 [Internet]. Juillet 2024. Disponible sur: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/5b48f3f5-c990-493f-9bb7-954fac4f1b6d_en?filename=ACT%20EU%20KPI%20Report_July_2024.pdf [Consulté le 18 septembre 2024]
39. Agence Européenne du Médicament, Commission Européenne, Head of Medicines Agencies. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) - Delivering an EU clinical trials transformation initiative [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu-delivering-eu-clinical-trials-transformation-initiative_en.pdf [Consulté le 18 février 2025]
40. Agence Européenne du Médicament, Head of Medicines Agencies. European medicines agencies network strategy to 2025 - Protecting public health at a time of rapid change [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf [Consulté le 18 février 2025]
41. Head of Medicines Agencies. About HMA [Internet]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/about-hma.html> [Consulté le 18 janvier 2025]
42. Head of Medicines Agencies. About HMA - Clinical Trial Coordinatin Group [Internet]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html> [Consulté le 16 février 2025]

43. Head of Medicines Agencies. About HMA - EU-Innovation Network [Internet]. Disponible sur: <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/eu-innovation-network-eu-in.html> [Consulté le 16 février 2025]
44. Union Européenne. Institution Européenne - La Commission Européenne [Internet]. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-commission_fr [Consulté le 30 janvier 2025]
45. Commission Européenne. Stratégie pharmaceutique pour l'Europe [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761> [Consulté le 16 février 2025]
46. Agence Européenne du Médicament, Head of Medicines Agencies. European medicines agencies network strategy to 2025 - Mid-point report to Q2 2023 [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/european-medicines-agencies-network-strategy-2025-mid-point-report-q2-2023_en.pdf [Consulté le 16 février 2025]
47. Agence Européenne du Médicament, Commission Européenne, Head of Medicines Agencies. ACT EU multi-annual workplan 2022-2026 [Internet]. 2023. Disponible sur: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/24cf8559-abaf-4542-93d7-bf65ae17a768_en?filename=act-eu-multi-annual-workplan-2022-2026_en.pdf [Consulté le 16 février 2025]
48. Agence Européenne du Médicament, Head of Medicines Agencies. Towards the European medicines agencies network strategy 2028 (EMANS 2028) - Reflection paper [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/towards-european-medicines-agencies-network-strategy-2028-reflection-paper_en.pdf [Consulté le 16 février 2025]
49. Agence Européenne du Médicament, Commission Européenne, Head of Medicines Agencies. ACT EU multi-annual workplan 2025-2026 [Internet]. 2025. Disponible sur: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/0f53c5bd-292f-4407-b891-6259f2d187aa_en?filename=ACT%20EU_workplan%202025-2026.pdf [Consulté le 16 février 2025]
50. Agence Européenne du Médicament, Commission Européenne, Head of Medicines Agencies. ACT EU multi-annual workplan 2023-2026 [Internet]. 2023. Disponible sur: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/19c8f2ff-b4b4-4b86-a420-ab2133eaf3b6_en?filename=ACT%20EU%20workplan%202023-2026.pdf [Consulté le 16 février 2025]
51. accelerating Clinical Trials. Accelerating Clinical Trial in the EU - Our work [Internet]. Disponible sur: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/our-work_en [Consulté le 21 janvier 2025]
52. Conseil International pour l'Harmonisation, Agence Européenne du Médicament. ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP) [Internet]. ICH E6(R3). Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf [Consulté le 18 février 2025]
53. Agence Européenne du Médicament, Commission Européenne, Head of Medicines Agencies. Monitoring the European clinical trials environment - A deliverable of the ACT EU - Priority Action 2 - December 2024 [Internet]. 2025. Disponible sur: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/5d300ffd-f2b0-4499-9549-e7b51a5fd851_en?filename=ACT%20EU%20KPI%20Report_December_2024.pdf [Consulté le 18 février 2025]

54. Parlement Européen et du Conseil. RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745> [Consulté le 18 février 2025]
55. Parlement Européen et du Conseil. RÈGLEMENT (UE) 2017/746 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746> [Consulté le 19 février 2025]
56. Commission Européenne. Réforme de la législation pharmaceutique de l'UE - Des médicaments abordables, accessibles et innovants [Internet]. Disponible sur: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union/reform-eu-pharmaceutical-legislation_fr [Consulté le 19 février 2025]
57. Commission Européenne. Reform of the EU pharmaceutical legislation [Internet]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en [Consulté le 19 février 2025]
58. Parlement Européen. Le Parlement adopte sa position sur la réforme pharmaceutique de l'UE [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/news/fr/press-room/20240408IPR20308/le-parlement-adopte-sa-position-sur-la-reforme-pharmaceutique-de-l-ue> [Consulté le 19 février 2025]

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

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 : 21702442

N° Thèse : 20

Nom et Prénom : VERDUN Eloïse

Sujet : Transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques dans l'Union Européenne : de l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen des essais cliniques au programme d'accélération des essais cliniques en Europe - Accelerating Clinical Trials (ACT EU)

Tours, le : 17/10/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Mme S. VERGOTE



Electronically signed by:
Baptiste Bongarzone
Reason: Accepted &
Agreed

Baptiste Bongarzone
Date: Oct 16, 2025
15:01:56 GMT+2

Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : Eloïse VERDUN

N° 20

TITRE DE LA THÈSE

Transformation de l'environnement réglementaire des essais cliniques dans l'Union Européenne : de l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen des essais cliniques, au programme d'accélération des essais cliniques en Europe - Accelerating Clinical Trials (ACT EU)

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les essais cliniques sont des étapes essentielles et cruciales du développement des médicaments. Ils ont pour objectif de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché et sa commercialisation. Les essais cliniques au sein de l'Union Européenne (UE) obéissent à un cadre réglementaire stricte mais dynamique évoluant depuis la mise en place des grands principes éthiques. Aujourd'hui le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, va plus loin dans l'harmonisation des exigences au sein de l'UE. Ce texte tourné vers l'harmonisation et la transparence s'inscrit également dans une volonté de faire de l'UE un centre compétitif pour des essais cliniques multicentriques d'ampleur et le développement de l'innovation thérapeutique. L'ambition de la transformation de l'environnement européen des essais cliniques est de faire de l'Europe une puissance mondiale du développement de thérapies et de médicaments innovants. L'accélération des essais cliniques en Europe, ACT EU, est une initiative commune lancée en 2022 par la Commission Européenne (CE), l'Agence Européenne des Médicaments et les responsables des agences du médicament (HMA). L'objectif de cette initiative est de mettre en œuvre les recommandations en termes d'innovation de la stratégie du réseau européen de réglementation des médicaments et de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Essais Cliniques, Essai clinique, réglementation, règlement, directive, européen, Europe, innovation, développement, médicament

JURY

PRÉSIDENT : Pr Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur d'Université - Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES :

Mme Jackie VERGOTE, Pharmacien et Maître de conférence - Faculté de Pharmacie de Tours

Mr Baptiste BONGARZONE, Pharmacien en Affaires Réglementaires - Smart Immune, Paris

Mme Sophie LAZARD, Pharmacien en Affaires Réglementaires - LEO Pharma, Courbevoie

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Tours, le 25 avril 2025