AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2014

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement
le 30 septembre 2014, sur un sujet dédié au

Lancement Réglementaire Des Essais Cliniques Portant Sur Un Médicament À Usage Humain En France Et Au Royaume-Uni
Vers une procédure européenne unique

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par MARIE MAGUIN
née le 1er novembre 1989

Membres du jury

Président : M le Professeur Bertrand RIHN

Juges : Mme le Docteur Véronique GILLON
M le Docteur Chadi SABA
Mme le Docteur Nathalie THILLY

UNIVERSITÉ DE LORRAINE - FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*

Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À mon directeur et président de thèse :

Monsieur Bertrand Rihn, *Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy*

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse et d'en être le président du jury.
Je tiens aussi à vous remercier pour votre disponibilité, votre écoute et vos conseils, aussi bien dans le cadre de cette thèse que lors de vos enseignements.

Aux membres du jury :

Madame Nathalie Thilly, *Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier*

Dès la fin de ma quatrième année, je me suis orientée vers les essais cliniques grâce à vos enseignements ; ainsi, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury.

Mme Véronique Gillon, *Directeur de la Recherche à l'Institut de Cancérologie de Lorraine*

Je vous remercie d'être membre de mon jury de thèse et d'avoir accepté de me transmettre vos connaissances et votre expérience au travers de mes 6 mois de stage dans votre service.

Monsieur Chadi Saba, *Directeur de projet à l'Institut de Recherche Internationale Servier (IRIS)*

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.
Un grand merci pour ta présence, tes conseils, ta confiance et ton amitié au cours de ces deux dernières années et des nombreuses à venir.

Je tiens également à remercier :

Madame Latifa Bouyakoub, *Chef de projet chez Sanofi*

D'avoir relu ce travail et de m'avoir fait bénéficier de votre expertise sur le sujet.

Tous mes responsables ou co-responsables de stage : Madame Laurinda Fernandes, Madame Ioana Kloos et Madame Elisabeth Thomas, Monsieur Matthew Anderton et Madame Helen Whithrow, Madame Magali Musarella et Madame Magali Agnel

De m'avoir consacré du temps en me transmettant votre expérience et de m'avoir donné, je l'espère, toutes les clés de la réussite.

Mes « colocataires de bureau » : Marion Autour et Dorothée Bourges

De m'avoir facilement intégrée dans les différentes équipes et surtout pour m'avoir délivré vos précieux conseils afin de continuer toujours plus loin. *Girls, you rock!*

Mes parents et mes frères

Maman, Papa, Vincent, Nicolas : les mots sont insuffisants pour vous exprimer toute ma gratitude face à l'amour que vous me témoignez chaque jour.

Un grand merci pour m'avoir (sup)portée durant mes études et au-delà.

Avec tout mon amour.

Le reste de ma petite famille et mes quelques amis fidèles

Merci.

Sommaire

Table des figures **3**

Table des tableaux **4**

Table des annexes **5**

Liste des acronymes **6**

Introduction **8**

1. Généralités sur les essais cliniques **10**

1.1. Définitions 10

1.2. Historique 13

1.3. Les recommandations ICH 16

1.4. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) 17

1.5. Documents clés 19

1.6. La recherche thérapeutique en chiffre 21

2. Lancement réglementaire d'un essai clinique en France **23**

2.1. Législation française 23

2.2. Lieux de la recherche 25

2.3. Agence Nationale pour la Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) 26

2.3.1. Généralités 26

2.3.2. Soumission initiale pour une demande d'autorisation d'essai clinique 28

2.4. Comité de Protection des Personnes (CPP) 35

2.4.1. Généralités 35

2.4.2. Soumission initiale pour une demande d'avis 36

2.5. Conseil National de l'Ordre (CNO) 38

2.6. Régulation des données personnelles 39

2.7. Délais en France 41

2.8. Bilan 42

3. Lancement réglementaire d'un essai clinique au Royaume-Uni **44**

3.1. Législation au Royaume-Uni 44

3.2. Organisation de la recherche clinique 45

3.3. *Integrated Research Application System* (IRAS) 47

3.4. *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) 49
3.4.1. Généralités 49
3.4.2. Soumission initiale : *initial clinical trial application* 50
3.5. *Research Ethics Commitee* (REC) 52
3.5.1. Généralités 52
3.5.2. Soumission initiale pour une demande d'avis 54
3.6. *National Health Service* (NHS) 55
3.7. Régulation des données personnelles 57
3.8. Délais au Royaume-Uni 57
3.9. Bilan 59
4. Vers une procédure réglementaire européenne unique 60
4.1. Comparaison des procédures au Royaume-Uni et en France 60
4.2. Révision de la Directive Européenne 2001/20/CE 64
4.3. Conseils pour un procédure unique de lancement réglementaire 70
Conclusion 73
Références bibliographiques 74
Annexes I

Table des figures

Figure 1 : Logo de l'EMA. 17
Figure 2 : Répartition des EC en France en 2011 par aires thérapeutiques (3). 22
Figure 3 : Répartition des EC en France (à gauche) et au Royaume-Uni (à droite) en 2011 par phases (6; 20). 22
Figure 4 : Logo de l'AFSSAPS faisant place au logo de l'ANSM. 27
Figure 5 : Carte des inter-régions de la recherche clinique. 35
Figure 6 : Réseaux locaux du NIHR CRN en Angleterre (65). 46
Figure 7 : IRAS et les différents instances participantes (67). 47
Figure 8 : Organigramme général des différents acteurs de la recherche clinique (91). II
Figure 9 : Support publicitaire utilisé en Angleterre pour un EC de phase III portant sur la maladie de Behçet. XXIII

Table des tableaux

Tableau I : Chapitres des recommandations Efficacité (ICH E) et codes correspondants. 16
Tableau II : Chapitres indispensables d'un protocole de recherche clinique. 20
Tableau III : Liste des documents du DA à fournir dans le cadre d'une demande d'AEC à l'ANSM (44). 29
Tableau IV : Liste des documents du DEC à fournir dans le cadre d'une demande d'AEC à l'ANSM (44). 31
Tableau V : Contenu du DME (44). 34
Tableau VI : Membres des collèges scientifique et moral du CPP. 36
Tableau VII : Liste des documents à fournir pour une demande d'avis au CPP. 37
Tableau VIII : Bilan des procédures réglementaires avant le démarrage d'un EC portant sur un médicament à usage humain en France. 43
Tableau IX : Détail des différentes parties du formulaire de demande d'AEC à compléter sur IRAS. 48
Tableau X : Frais de dossier (à compter du 1er avril 2013). 50
Tableau XI : Services nationaux d'éthique et département ministériel correspondant. 53
Tableau XII : Liste des pièces justificatives à fournir au REC (67). 55
Tableau XIII : Pièces à joindre aux formulaires du R&D et au formulaire SSI (67). 56
Tableau XIV : Bilan des procédures réglementaires avant le démarrage d'un EC portant sur un médicament à usage humain au Royaume-Uni. 59
Tableau XV : Contenu du dossier de demande d'AEC selon le règlement européen n°536/2014 (87). 69
Tableau XVI : Similitudes et différences entre le lancement réglementaire d'un essai clinique en France et au Royaume-Uni. XXII

Table des annexes

Annexe 1 : Organigramme général des différents acteurs de la recherche clinique II

Annexe 2 : Déclaration d'Helsinki III

Annexe 3 : Formulaire de demande d'autorisation de l'ANSM / ex-AFSSAPS et de demande d'avis à un CPP VIII

Annexe 4 : Liste des données autorisées par la méthodologie de référence MR001 XX

Annexe 5 : Interface IRAS XXI

Annexe 6 : Tableau synoptique des similitudes et des différences entre le lancement réglementaire d'un essai clinique en France et au Royaume-Uni XXII

Annexe 7 : Exemple d'un document publicitaire XXIII

Liste des acronymes

AC	:	Autorité(s) Compétente(s)
AEC	:	Autorisation d'Essai Clinique
AFSSAPS	:	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	:	Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de Santé
ATU	:	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BI	:	Brochure pour l'Investigateur
BPC	:	Bonnes Pratiques Cliniques (*GCP*)
BPF	:	Bonnes Pratiques de Fabrication (*GMP*)
CAG	:	*Confidentiality Advisory Group*
CCPPRB	:	Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale
CCTIRS	:	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CE	:	Commission Européenne
CEI	:	Comité d'Éthique Indépendant
CeNGPS	:	Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé
CHM	:	*Commission on Human Medicines*
CIC	:	Centre d'Investigation Clinique
CLIP²	:	Centres Labellisés INCa de Phase Précoce
CNIL	:	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNO	:	Conseil National de l'Ordre
CNOM	:	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CPP	:	Comité de Protection des Personnes
CRC	:	Centre de Recherche Clinique
CRC Cymru	:	*Clinical Research Collaboration Cymru*
CRF	:	*Case Report Form* (cahier d'observations)
CRO	:	*Contract Research Organisation* (entreprises de sous-traitance)
CSP	:	Code de la Santé Publique
CTFG	:	*Clinical Trials Facilitation Group* (groupe pour la facilitation des essais cliniques)
CTU	:	*Clinical Trial Unit*
CV	:	*Curriculum vitae*
DA	:	Dossier Administratif
DAP	:	Dossier relatif à tout Autre Produit
DEC	:	Dossier sur l'Essai Clinique
DGOS	:	Direction Générale de l'Offre de Soins
DME	:	Dossier du Médicament Expérimental
DMNE	:	Dossier du Médicament Non Expérimental
DSMB	:	*Data and Safety Monitoring Board* (Comité de surveillance indépendant)
DT	:	Dossier Technique
EAG	:	*Expert Advisory Group*
EC	:	Essai(s) Clinique(s)
EEE	:	Espace Économique Européen
EI	:	Effet Indésirable (*AE*)
EIG	:	Effet Indésirable Grave (*SAE*)
EIGI	:	Effet Indésirable Grave Inattendu (*SUSAR*)
EMA	:	*European Medicines Agency* (Agence européenne du médicament)
FAEC	:	Formulaire de demande d'Autorisation d'Essai Clinique
FDA	:	*Food and Drug Administration*
FIH	:	*First in Human* (Essai de première administration chez l'Homme)
GAfREC	:	*Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committees*
GTAC	:	*Gene Therapy Advisory Committee*
HRA	:	*Health Research Authority*

HSC	:	*Health and Social Care* (Irlande du Nord)
ICH	:	*International Conference on Harmonisation*
IMPD	:	*Investigational Medicinal Product Dossier*
INCa	:	Institut National du Cancer
IRAS	:	*Integrated Research Applicated System*
IRB	:	*Institutional review board*
LEEM	:	Les Entreprises du Médicament
ME	:	Médicament Expérimental
MHRA	:	*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
MRC	:	*Medical Research Council*
NHS	:	*National Health Service*
NICRN	:	*Northern Ireland Clinical Research Network*
NIGB	:	*National Information Governance Board*
NIHR	:	*National Institute for Health Research*
NIHR CRN	:	*National Institute for Health Research Clinical Research Network*
NMPD	:	*Non-investigational Medicinal Product Dossier*
NOCRI	:	*NIHR Office for Clinical Research Infrastructure*
NRES	:	*National Research Ethics Service*
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
R&D	:	Recherche et Développement
REC	:	*Research Ethics Committee*
RCP	:	Résumé des Caractéristiques du Produit (*SmPC*)
RIC	:	Réseaux d'Investigation Clinique
SCRN	:	*Scotland Clinical Research Network*
SSI	:	*Site-Specific Information*
UE	:	Union Européenne
UKCRC	:	*UK Clinical Research Collaboration*
UKCRN	:	*UK Clinical Research Network*
UKECA	:	*United Kingdom Ethics Committee Authority*
USA	:	*United States of America*

Introduction

« Tout est poison, rien n'est poison. La dose fait le poison. » Paracelse, XVI^{ème} siècle.

Afin de déterminer à quel niveau se situe le *poison*, les différents acteurs de la Pharmacie doivent effectuer de nombreuses recherches avant de parvenir à un médicament qui pourra être administré chez l'Homme. L'industrie pharmaceutique possède de ce fait, un taux d'attrition très élevé, autour de 90 % : pour 10 000 molécules testées, seule une pourra peut-être parvenir jusqu'à la commercialisation. Le processus de recherche et développement (R&D) s'étale sur une longue période puisqu'un médicament a vécu une dizaine d'années entre le dépôt du brevet initial et l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

La recherche fondamentale permet d'identifier une cible thérapeutique spécifique d'une maladie puis de proposer différentes molécules pouvant agir sur celle-ci. Les molécules sont ensuite testées *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*. A ce stade, il ne reste qu'environ 10 molécules sur les 10 000 d'origine. La recherche préclinique, menée sur l'animal, constitue un prérequis à la poursuite du développement du futur médicament. Environ un tiers du budget de R&D d'un médicament est consommé avant l'arrivée en développement des une ou 2 molécules restantes.

En industrie, le développement est en partie assimilé à la recherche clinique dont le but est de découvrir ou de vérifier les effets d'un traitement expérimental chez l'Homme. La régulation des essais thérapeutiques permet d'assurer les droits, la sécurité et le bien-être des participants à la recherche ainsi que la crédibilité des résultats (1).

Toutes les étapes de la vie d'un médicament sont hautement régulées. Le but est de toujours améliorer et protéger la santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a ainsi établi qu'il fallait s'assurer de la qualité, de la sécurité d'un médicament et de son efficacité. Ceci n'est rendu possible que si les pratiques, les personnes et les locaux impliqués dans le développement, la fabrication, la commercialisation, la dispensation et la promotion des médicaments sont exécutés en accord avec les standards, les normes, les procédures et les exigences approuvés. Afin d'éviter les abus de législation, l'OMS impose également que l'accès aux médicaments ne soit pas entravé par des exigences réglementaires non justifiées (2). Pour correspondre à tous ces objectifs, les professionnels de santé et les patients doivent utiliser les médicaments de manière rationnelle. Ceci ne peut être garanti que s'ils possèdent l'information nécessaire. Cette dernière doit donc par essence être exacte, non biaisée et appropriée.

En Europe, la procédure d'obtention de l'AMM est centralisée depuis 2004 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ces nouvelles procédures impliquent une harmonisation des pratiques afin d'obtenir des dossiers de demandes d'AMM reflétant le même niveau d'exigence dans tous les pays. Le développement clinique constitue un pilier essentiel de ces dossiers. Pour cette raison, les essais doivent être menés avec la plus grande rigueur.

Chaque essai thérapeutique est couvert par une réglementation internationale et nationale dans le simple but de protéger la santé, la sécurité et la dignité des individus y participant. Afin de remplir ses objectifs, chaque pays européen dispose d'instances réglementaires autorisant ou non le déroulement d'un essai thérapeutique. Cela induit des procédures spécifiques à chaque pays participant à la recherche, et donc des dépôts de dossiers multiples dans le but d'obtenir une autorisation ou un avis.

Au sein de l'Espace Économique Européen (EEE), environ 4 000 essais thérapeutiques sont autorisés chaque année, ce qui correspond à environ 8 000 demandes d'autorisation puisque les essais cliniques (EC) se déroulent en moyenne dans 2 États de l'EEE (3).

En prenant l'exemple du Royaume-Uni et de la France, ce travail a pour but de faire état des différences et des similitudes entre les procédures réglementaires de lancement des EC au sein de l'Union Européenne (UE).

A la suite de généralités sur les EC, j'exposerai les procédures en vigueur pour débuter une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain en France et au Royaume-Uni. Une comparaison permettra enfin de mettre en évidence le besoin d'un système unique. Cette thèse permettra ainsi établir les changements qui seront apportés par l'application de la nouvelle législation européenne en 2016.

Les recherches organisées ou pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues et sont désignées par les termes de « Recherche biomédicale ». Elles peuvent porter sur les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits sanguins labiles, les organes ou tissus du corps humains, les préparations de thérapie cellulaire et génique ainsi que sur les produits cosmétiques (4).

La législation est actuellement divisée entre les différentes modalités médicamenteuses :

- Petites molécules : molécules synthétisées chimiquement, de poids moléculaire inférieur à 500 Dalton,
- Biologiques : virus, sérum thérapeutique, toxine, antitoxine, vaccin, dérivé ou composé du sang, extrait d'allergènes, produits analogues humains ; poids moléculaire de plusieurs milliers de Dalton,
- Produits biotechnologiques : tout médicament produit via l'utilisation de techniques d'ADN recombinant, en général protéines de haut poids moléculaire.

Cette thèse ne s'attache qu'aux dossiers initiaux et à leur soumission aux différentes instances impliquées dans le démarrage d'une étude clinique ; les demandes d'autorisation et d'avis pour les modifications substantielles ne sont donc pas concernées par ce travail.

Ce mémoire traite des essais thérapeutiques portant sur des médicaments destinés à l'usage humain, comprenant les thérapies géniques et les thérapies cellulaires. Toutes les modalités définies ci-dessus entrent ainsi en ligne de compte. Les essais non-interventionnels ou menés dans un but de recueil d'échantillons humains à des fins exploratoires ou pour constituer des bibliothèques d'échantillons ne rentre pas dans le champ défini par cette thèse.

1. Généralités sur les essais cliniques

1.1. Définitions

Un **essai clinique** (EC) peut aussi être appelé essai thérapeutique ou étude clinique et rentre dans le cadre de la recherche biomédicale. La Directive Européenne 2001/20/CE définit les EC comme suit (5) :

«Toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. »

Le médicament expérimental (ME) peut évidemment être une nouvelle entité chimique ou biologique, ou un médicament disposant déjà d'une AMM. En effet, un EC permet aussi d'évaluer un nouveau mode d'utilisation, c'est-à-dire une nouvelle indication, un changement de voie d'administration ou de schéma posologique d'un traitement connu (4; 5; 6).

La législation sépare les EC en 2 catégories. La première est constituée des **EC non interventionnels**, c'est-à-dire de recherche dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance (4; 5). La seconde catégorie représente les **EC interventionnels**, qui se définissent par opposition aux EC non interventionnels. Ce type d'étude comprend donc des actes réalisés et/ou des produits utilisés de façon non usuelle, associés à une procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

En fonction des objectifs de l'EC et du nombre de participants impliqués, différentes phases ont été définies :

- **Phase 0 :** étude exploratoire impliquant l'exposition d'un très petit nombre d'être humain à un médicament sans but thérapeutique ou diagnostique. Il s'agit notamment des études de microdoses réalisées chez des patients ; celles-ci permettent de vérifier que la molécule atteint sa cible et ainsi de sélectionner la population cible.
- **Phase I :** étude menée chez le volontaire sain (sauf dans le cas d'essais en oncologie) ayant pour but d'adapter la dose administrée en fonction de la tolérance vis-à-vis du traitement expérimental. Le but est de déterminer quels sont les effets secondaires les plus fréquents et sérieux. Cette phase vise également à étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament testé. Une cinquantaine de participant est impliquée lors de cette phase.
- **Phase II :** essais permettant de recueillir les premières données concernant l'efficacité du traitement. Cette phase permet également d'évaluer la dose et le schéma posologique le plus adapté à l'administration du traitement expérimental. La Phase II est mis en œuvre avec une moyenne de 100 à 200 patients.

- **Phase III :** étude dont l'objectif est de démontrer l'efficacité ou non du traitement expérimental. Elle s'effectue sur une large population pouvant atteindre plusieurs milliers de participant, générant ainsi une grande quantité de données sur l'efficacité, la tolérance et la clinique. Cette phase répond à 3 critères fondamentaux :
  - *La comparaison :* les résultats sont rendus par rapport à un traitement de référence ou plus rarement à un placebo s'il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique. Ce principe nécessite la mise en place de groupes (ou bras) de traitement.
  - *La randomisation :* la population étudiée doit être répartie de façon aléatoire dans les groupes de traitement, chaque bras doit être représentatif de la population étudiée (*e.g.* âge, sexe, antécédents médicaux, …)
  - *La mise en aveugle :* principe visant à ce que le participant ne connaisse pas son groupe de traitement ; on parle alors d'essai conduit en simple aveugle. Lorsqu'un facteur psychologique peut influencer les résultats de la prise d'un médicament, le protocole de l'étude peut exiger que l'ensemble participant et personnel soignant ne sache pas quel est le traitement administré au participant ; on parle alors d'étude conduite en double aveugle.
- **Phase IV :** étude à l'échelle globale, survenant après la mise sur le marché du médicament. Réalisée dans les conditions réelles d'emploi, la phase IV permet d'affiner les connaissances sur le médicament, de mieux préciser ses modalités et ses conditions d'utilisation (essais de pharmacoépidémiologie et pharmacogénomie). Elle permet également de mettre en évidence les effets indésirables rares et les complications tardives en raison d'une utilisation à large échelle sur du long terme. Un EC de phase IV fait souvent appel au réseau de pharmacovigilance mis en place par les Agences nationales, relayant les informations aux instances internationales. Ce type d'études ne doit pas être confondu avec les études destinées à obtenir une nouvelle indication qui sont des études de phase III.

Le **promoteur** est plus couramment appelé d'après le terme anglais : *sponsor*. Il s'agit de la personne physique ou morale prenant l'initiative de la recherche et en coordonnant ses différents aspects : légal, financier, opérationnel, etc. Il peut s'agir d'un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service, une association, un établissement de soins ou une personne physique (par exemple un médecin).

Quelle que soit sa nature, le promoteur doit répondre à certaines exigences notamment la rédaction du protocole de recherche clinique et la soumission du projet de recherche à avis du Comité d'Éthique et à autorisation de l'autorité compétente nationale. Au préalable, il devra effectuer une demande de numéro EudraCT à l'EMA (numéro obligatoire de référence européen) et souscrire à une assurance de responsabilité civile.

Le promoteur doit fournir gracieusement les médicaments pendant l'essai, à l'exception des promoteurs institutionnels qui peuvent bénéficier de la sécurité sociale, soit la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) en France et le National Health Services (NHS) au Royaume-Uni. La déclaration du début de l'essai est à la charge du responsable de l'EC ; ce début est signifié par la date de signature du premier formulaire de recueil du consentement.

De la même façon, il doit déclarer la fin de l'essai (c'est-à-dire à la date de la dernière visite du dernier sujet inclus dans l'étude). Dans un délai de un an, il édite le rapport final de l'essai qui est consigné par le promoteur et l'investigateur. Le promoteur est également responsable de la transmission aux investigateurs de toutes les informations susceptibles d'affecter la sécurité des personnes. La survenue de tous les Effets Indésirables Graves Inattendus (EIGI) et les Effets Indésirables Graves (EIG) est reportée dans des rapports semestriels et annuels de tous les EIG. Le promoteur les envoie à l'AC nationale, de même avec un rapport de sécurité annuel.

De nombreux acteur sont indispensables pour le bon déroulement d'un EC. Un organigramme général précise les relations entre chacun en annexe 1.

Le **demandeur** est chargé de la demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) ou de modification substantielle auprès des autorités compétentes (AC) nationales et des Comités d'Éthique. Cette personne ou cet organisme peut-être le promoteur, un représentant légal de ce dernier. Pour effectuer la demande, ceux-ci peuvent également désigner une personne ou un organisme comme une société prestataire de service (communément appelée *Contract Research Organisation – CRO*).

L'**investigateur** est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche d'après le protocole et sous le regard du promoteur. Il existe différents types d'investigateurs selon leur taux de responsabilité dans l'EC :

- *Investigateur principal :* médecin menant la recherche thérapeutique dans un centre. Il s'agit également de la personne de référence pour d'autres investigateurs travaillant dans le même centre. Une étude peut impliquer plusieurs investigateurs principaux, on parle alors d'essai multicentrique.
  La renommée de l'investigateur principal participe souvent au choix du promoteur car elle assure la portée scientifique de l'étude. L'investigateur principal, alors assez peu disponible pour le recrutement des participants à la recherche, prend plus souvent un rôle de porte-parole.
- *Investigateur coordinateur :* investigateur principal coordonnant les différents centres de recherche d'un même pays.
- *Co-investigateur :* médecin menant la recherche thérapeutique dans le même centre qu'un investigateur principal. Les co-investigateurs sont souvent les médecins les plus actifs dans le recrutement des patients.

Comme le promoteur, un investigateur doit répondre à certaines exigences puisque c'est lui qui encadre et informe les personnes se prêtant à la recherche. En tout premier lieu, c'est à l'investigateur de recueillir les consentements libres, éclairés et exprès de tous les sujets de l'EC. Tout acte réalisé au cours de l'étude doit être réalisé en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et dans un lieu soumis à autorisation. Dans le cas d'étude sur des volontaires sains (Phase 0 ou I), il doit renseigner le fichier national des volontaires sains. Cela permet au participant d'être indemnisé et surtout d'éviter les inscriptions multiples dans différents centres de recherche entrainant la mise en danger du participant en cas d'abus et un

biais des résultats de l'EC. L'investigateur doit par ailleurs notifier au moyen d'un rapport tous les Effets Indésirables (EI) au promoteur, qu'ils soient attendus ou non.

La **personne se prêtant à la recherche biomédicale** peut être un volontaire sain dans le cas d'essai de phase I (exception faite des EC en oncologie) ou un patient (volontaire malade). Afin de respecter le principe fondamental de non marchandisation du corps, les 2 types de participants à l'EC présentent 2 cas distincts :

- Si l'étude est réalisée sur des volontaires sains, aucun bénéfice médical ne pourra être tiré par les sujets et pour cette raison, ils seront indemnisés.
- Lorsque l'EC concerne des patients, la personne se prêtant à l'étude clinique ne sera pas indemnisé autrement que pour des frais secondaires (pratiques sortant de la prise en charge habituelle), comme les frais de déplacement pour se rendre jusqu'au lieu de l'étude. En effet, bien qu'encourant des risques, le sujet pourra tirer d'éventuels bénéfices médicaux de l'EC.

Avant sa participation à l'essai, le participant à la recherche doit suivre un examen médical. Ce prérequis s'accompagne de la signature d'un consentement libre, éclairé et exprès avant le déroulement de l'étude. Le participant peut choisir de le retirer à tout moment sans justification ; il devra cependant se soumettre à une visite médicale de retrait prématuré de l'étude ainsi que respecter la période d'exclusion à la fin de l'étude. Ces périodes sont spécifiques à chaque EC et dépendent de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du traitement de l'étude. Le sujet peut également exercer un droit d'accès aux données recueillies et informatisées sur son compte au cours de l'essai. De plus, il est indispensable que le participant soit affilié au régime de sécurité sociale du pays de l'étude.

Dans le cas de personnes dites vulnérables selon les articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L. 1122-1-2 du Code de la Santé Publique (CSP), des procédures particulières sont mises en œuvre (4; 7). Sont considérés comme vulnérables : les femmes enceintes, les personnes privées de liberté, les mineurs, les individus majeurs sous régime de protection et les personnes hors d'état d'exprimer leur consentement (service d'urgence et de réanimation). Le formulaire de recueil est alors soumis aux personnes responsables de l'individu comme les tuteurs légaux ou le père de l'enfant dans le cas des femmes enceintes (double consentement).

1.2. Historique

Le Livre de Daniel dans la Bible est le premier écrit faisant référence à une essai thérapeutique (8). En effet, en 562 avant Jésus Christ, le Roi Nabuchodonosor II, chef militaire reconnu de Babylone, décida qu'afin de fortifier ces soldats, ceux-ci ne devaient se nourrir que de viandes et de vin. Quelques jeunes hommes de sang royal demandèrent cependant le droit de consommer uniquement des légumes et de l'eau. Le Roi leur accorda une période test de 10 jours. Quand « l'expérience » du roi s'acheva, les soldats « végétaliens » apparurent comme mieux nourris que les « mangeurs de viande ». Ces jeunes soldats purent donc continuer leur régime. Le Roi Nabuchodonosor conduisit ainsi le premier essai contrôlé sur l'être humain guidant une décision sur la santé publique.

En 1025, Avicenne décrivit dans son « Canon de la Médecine » quelques règles afin d'évaluer l'efficacité d'un médicament, notamment celle de tester le médicament chez des

personnes malades sans complication. Aucun écrit ne témoigne cependant d'un essai thérapeutique réalisé conformément aux principes décrits par Avicenne (8).

En 1537, le chirurgien français Ambroise Paré conduisit un EC de manière involontaire. Responsable des soins des blessures de guerre, il était submergé par le nombre de plaies à traiter. L'approvisionnement en huile qu'il utilisait pour cautériser les plaies étant insuffisant, il choisit de traiter les patients avec un traitement non-conventionnel : mélange de jaunes d'œuf, d'huile de rose et de térébenthine. Le lendemain, Ambroise Paré remarqua que les plaies traitées avec la mixture expérimentale ne présentaient ni infection, ni inflammation et que les soldats avaient correctement dormi, sans fièvre, contrairement à ceux qui avaient subi la procédure de cautérisation habituelle. Ambroise Paré jura de ne plus jamais utiliser d'huile bouillante pour prévenir l'infection d'une plaie puisque les patients souffraient inutilement. Après cet EC involontaire, il fallut attendre encore 200 ans pour que la première étude clinique contrôlée soit organisée (8).

James Lind était un chirurgien de la Marine Royale britannique et s'intéressait de fait, au scorbut des marins. Ces derniers souffraient souvent d'une forme plus sérieuse du scorbut que les personnes restant à terre. En 1747, à partir de 12 patients présentant des symptômes équivalents, il forma 6 binômes recevant chacun, un traitement différent : 2 oranges et un citron, cidre, vinaigre, eau de mer, mélange ail-moutarde-raifort, élixir de vitriol (mélange d'acide sulfurique, d'alcool et d'épices –gingembre, cannelle en général) et un groupe témoin recevant l'élixir recommandé à l'époque. Les marins étaient logés dans la même chambre et avaient le même régime alimentaire. Il constata chez le groupe traité avec les oranges et les citrons une forte réduction des symptômes alors que dans les autres groupes, les marins moururent ou eurent une aggravation de leurs symptômes. L'effet du jus de citron sur le scorbut était déjà reconnu, mais James Lind fut le premier à faire une étude comparative en déterminant l'efficacité d'un traitement par rapport à un autre et ce n'est que 50 ans plus tard que la Marine Royale Britannique rendit obligatoire le jus de citron dans le régime alimentaire des marins anglais, d'où le surnom de *limeys* qui leur a été attribué. Si pour certains, James Lind eut seulement de la chance en cherchant un traitement curatif contre le scorbut, il reste le père de la recherche clinique dans de nombreux esprits (8; 9).

Ce n'est qu'au milieu du XIX^{ème} siècle que le placebo fut utilisé comme moyen de comparaison dans une étude clinique menée par Austin Flint, médecin américain. En 1943, au Royaume-Uni, une nouvelle étape fut franchie avec la réalisation du **premier essai contrôlé en double aveugle**, sous l'égide du *Medical Research Council* (MRC). Il avait pour but d'évaluer la patuline, extraite de *Penicillium patulinum*, dans le traitement du rhume. Les conclusions de l'essai ne permirent pas de statuer quant à un effet protecteur de la patuline contre le rhume mais le recueil des données et l'allocation du traitement respectaient les principes de la mise en aveugle des participants à la recherche. De plus, malgré une réalisation pendant la Seconde Guerre Mondiale, le groupe de patients comptait plus d'un millier de Britanniques, un nombre conséquent pour l'époque (8).

Suite à plus de 1000 décès en 1937 après la commercialisation de l'élixir sulfanimide anti-infectieux, la loi fut renforcée afin d'exiger certains prérequis pour la sécurité du médicament mis sur le marché. Jusqu'à la fin de années 60, la nécessité pour les États d'établir des dispositifs capables de produire des évaluations scientifiques précises des médicaments est cependant restée. En Allemagne et au Royaume-Uni, le contrôle des médicaments concernait principalement la qualité de ceux-ci avec leur composition et les conditions de fabrication, reflétant fortement les différentes histoires nationales (2).

En 1946, le MRC fut à nouveau l'initiateur d'une avancée en recherche thérapeutique : l'**EC randomisé**. L'étude portait sur l'effet de la streptomycine sur la tuberculose. Les patients tirés au sort pour faire partir du groupe contrôle n'étaient pas traités alors que les autres recevaient la streptomycine comme traitement expérimental (8).

Le **cadre éthique** pour la protection du sujet humain tire ses origines du Serment d'Hippocrate, qui spécifie clairement que le médecin doit éviter de blesser son patient. Ce serment ne fut pas respecté lorsqu'il s'agissait d'« études » sur l'être humain en vue d'établir de nouvelles prises en charge thérapeutique. L'exemple des expériences pratiquées pendant la Seconde Guerre Mondiale n'a fait que mettre en évidence ce manquement au serment des médecins (8). Ce fait tragique en particulier a conduit les instances internationales et le personnel médical à légiférer. La première recommandation internationale sur l'aspect éthique des recherches menées sur l'être humain a ainsi été formulée dans le Code de Nuremberg en 1947, suite aux procès de Nuremberg.

Bien que le **consentement libre** avant la participation à un essai thérapeutique ait été décrit en 1900, le Code de Nuremberg a permis d'insister sur le volontariat dudit consentement. Malgré la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme adoptée par l'Assemblée Générale des Nations Unies en 1948, il fallut attendre les années 1960 avec le scandale de la thalidomide pour que les États-Unis (USA) et de nombreux pays européens incluent dans la législation des EC l'obligation d'obtention d'un **consentement éclairé**. Cette affaire a été l'un des déclencheurs de nombreuses autres avancées réglementaires dans le développement du médicament, notamment la nécessité de prouver l'efficacité des médicaments avant leur mise sur le marché (8; 10).

En 1964, l'association mondiale de la santé édicta à travers la Déclaration d'Helsinki les principes généraux et des recommandations spécifiques de la recherche médicale sur des sujets humains (annexe 2) (11). Depuis, cette Déclaration est revue périodiquement, la dernière en date étant de 2008 (8).

En 1996, l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) publie les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), qui sont depuis le standard international de la conduite éthique des EC. En parallèle, la recherche thérapeutique est également devenue beaucoup plus réglementée au cours du 20ème siècle avec la création des principales institutions : la *Food and Drug Administration* (FDA) aux USA et l'EMA en Europe (8).

1.3. Les recommandations ICH

L'internationalisation des entreprises pharmaceutiques a commencé il y a plus de 20 ans. Il était donc nécessaire de rationaliser et d'harmoniser les systèmes de régulation afin d'élargir l'accès aux nouvelles thérapeutiques à un plus grand nombre de pays (2). Ce besoin s'est traduit par la mise en place de l'ICH. Il est important de noter que l'ICH n'est pas une Agence réglementaire, il s'agit d'un projet international unique dont le but est de discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement d'un produit.

L'ICH regroupe les AC des pays impactant le plus le monde pharmaceutique ainsi que des experts. Tous sont directement impliqués dans le processus de décision et représentent les corps réglementaires européens, nippons et nord-américains (2). Elle comprend ainsi 6 membres fondateurs : la Commission Européenne (CE) et la Fédération Européenne des Industries Pharmaceutiques et des Associations (EFPIA), *Ministry of Health Labor and Welfare* au Japon, la *Food and Drug Administration* (FDA) et le *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) ainsi qu'un groupe d'observateur incluant l'OMS, le *European Free Trade Area* (EFTA representé par Swissmedic Switzerland), et le Canada représenté par *Health Canada.*

Les recommandations éditées par l'ICH (plus couramment appelées *guidelines ICH voire ICH*) sont suivies dans la plus grande majorité des pays puisqu'il s'agit dans de nombreux cas des seules recommandations existantes et qu'elles assurent la qualité de l'EC (2). Elles permettent d'établir des standards harmonisés sur la qualité, la sécurité, l'efficacité et la fabrication d'un médicament, respectivement symbolisés par ces 4 lettres :

- « Q » pour *Quality Guidelines* – Recommandations Qualité
- « S » pour *Safety Guidelines* – Recommandations Sécurité
- « E » pour *Efficacy Guidelines* – Recommandations Efficacité
- « M » pour *Multidisciplinary Guidelines* - Recommandations Multidisciplinaires

Les EC sont entièrement pris en charge dans les chapitres de la rubrique E. Les ICH E comprennent 10 chapitres répartis de E1 à E16 (excluant E13) (tableau I).

Tableau I : Chapitres des recommandations Efficacité (ICH E) et codes correspondants.

Chapitres des recommandations Efficacité (ICH E)		Code du chapitre
Sécurité clinique	*Clinical safety*	E1 – E2F
Rapports d'étude clinique	*Clinical Study Reports*	E3
Études dose-réponse	*Dose-Response Studies*	E4
Facteurs ethniques	*Ethnic Factors*	E5
Bonnes pratiques cliniques	*Good Clinical Pratice –GCP*	E6
Essais cliniques	*Clinical Trials*	E7 – E11
Évaluation clinique par aires thérapeutiques	*Clinical Evaluation by Therapeutic Category*	E12
Évaluation clinique	*Clinical Evaluation*	E14
Pharmacogénomique	*Pharmacogenomics*	E15 – E16
Sujets transversaux	*Cross-cutting Topics*	-

Chaque étape d'un EC est référencée dans ces recommandations notamment dans le document ICH E6, les *Good Clinical Practice* ou Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Il s'agit du document de référence de tous les acteurs d'un essai thérapeutique. Les BPC exposent les standards internationaux de qualité scientifique et éthique pour la méthodologie, l'enregistrement des données, la rédaction et la diffusion des résultats des EC impliquant activement des sujets humains. Ce travail s'appuie notamment sur le chapitre E6 correspondant aux BPC.

Les BPC ont été publiées en mai 1996 et abordent différents points (12) :

- Les **commissions de revue institutionnelles** (IRB – faisant partie d'une institution) et les **Comités d'Éthique indépendants** (CEI – échelle locale, nationale, internationale) : responsabilités, détails des commissions associées à leurs fonctions et leurs missions, procédures et système d'archivage ;
- L'**investigateur** : qualifications requises, nombre de ressources nécessaires, liens avec les IRB et CEI, procédures de randomisation et de levée d'aveugle, consentement libre, éclairé et exprès des participants à l'étude, système d'archivage, détails des différents rapports, sécurité, procédures de fin d'EC (prématurée ou non) et rapports associés ;
- Le **promoteur** : assurance et contrôle qualité, entreprises de sous-traitance (CRO), expertise médicale, méthodologie de l'EC, gestion globale et gestion des données générées lors de l'étude, sélection des investigateurs, devoirs et fonctions correspondantes, financement, rémunération des participants à l'étude et des investigateurs, lien avec les autorités réglementaires, systèmes de revues par les IRB et les CEI, informations sur le produit de l'étude, fabrication, système d'étiquetage et de codage du traitement expérimental, randomisation, sécurité, accès aux données, système de revue des données (*monitoring*), audits, risques en cas de non-respect de la législation, rapports (fin d'étude, sécurité, etc.), cas des essais multicentriques ;
- Le **protocole d'EC** avec les différents points devant y être abordés (cf. §2.5) ;
- La **Brochure Investigateur** (BI) : considérations générales et contenu ;
- Les documents essentiels pour mener un EC classés d'après leur moment d'intervention dans l'étude.

1.4. L'Agence Européenne du Médicament (EMA)

Figure 1 : Logo de l'EMA.

L'EMA constitue un corps décentralisé de l'UE et a été créée dans le but d'harmoniser les activités réglementaires européennes (2) (figure 1). Son activité démarre en 1995 avec pour responsabilité principale : « la protection et la promotion de la santé publique et animale

à travers l'évaluation et la supervision des médicaments pour usage humain et vétérinaire » (1).

Avant 1995, 25 entités réglementaires nationales coexistaient, ce qui signifiait 25 processus de régulations en parallèle, soit la nécessité de réaliser 25 demandes d'AMM au même moment pour un même médicament. Ce système posait plusieurs problèmes. Outre l'insuffisance des ressources, la divergence des opinions scientifiques entre instances étaient fréquente, entrainant notamment des confusions pour les médecins, infirmiers et autres personnels de santé. Aujourd'hui, l'Union Européenne compte 27 membres auxquels s'ajoutent les États membres de l'Association Européenne de Libre Échange (Islande, Norvège et Liechtenstein). Grâce à des procédures européennes comme la procédure de demande d'AMM centralisée selon le règlement européen n°726/2004 du 31 mars 2004, les 42 AC travaillent désormais en réseau pour autoriser la commercialisation des médicaments.

Les fonctions de l'EMA concernent la revue des résultats des essais thérapeutiques contenus dans les rapports d'EC fournis par les promoteurs en vue d'une demande d'AMM. L'annexe 1 de la Directive 2001/83/CE (code communautaire relatif aux médicaments à usage humain) fixe le contenu du dossier d'AMM et ainsi les standards des BPC que les EC doivent respecter (13). L'Agence européenne joue un rôle essentiel en s'assurant que ces principes sont appliqués dans tout l'EEE et que tous les essais thérapeutiques, qui y sont menés, répondent aux exigences de la législation européenne, soit la Directive 2001/20/CE. Les EC menés hors de l'EEE doivent respecter les principes éthiques équivalents à ceux exigés par l'EEE, incluant les BPC et la Déclaration d'Helsinki. Dans ce cadre, l'EMA travaille en étroite collaboration avec les inspecteurs de chaque AC nationale pour l'harmonisation et la compréhension des BPC par tous les acteurs de la recherche clinique. Elle n'a cependant pas d'implication directe dans l'autorisation des EC, celle-ci est en effet du ressort de chaque AC des États membres.

En 2004, l'EMA a mis en place une base de données appelée EudraPharm®, afin de répertorier toutes les études menées sur le territoire européen ainsi que toutes les AMM en vigueur. L'Agence est responsable du développement, de la maintenance et de la coordination de la base de données spécifiques aux essais thérapeutique : EudraCT® (14). Cette base de données regroupent tous les EC en cours ou achevés qui ont été réalisé selon les dispositions de la Directive 2001/20/CE, mettant en jeu au moins un pays européen (UE, Islande, Norvège et Liechtenstein). Les AC nationales y renseignent toutes les données recueillies grâce aux promoteurs et aux destinataires du Plan d'Investigation Pédiatrique. Cela permet de disposer des informations nécessaires à la communication sur les EC et le développement de nouveaux médicaments. Un résumé de ces mêmes données est disponible via le Registre des EC Européens (EU Clinical Trials Register), partie intégrante de la base de données EudraPharm® (1).

Le 17 juillet 2012, la CE a édité une proposition de réglementation visant à réviser la réglementation européenne des EC concernant les médicaments à usage humain et l'abrogation de la Directive 2001/20/CE. Le but de cette proposition est principalement de renforcer l'attrait de la recherche clinique. Examinée par le Parlement européen et le Conseil,

la nouvelle Directive prendra effet le 28 mai 2016 (1). Le projet vise à mettre en place une procédure d'autorisation des EC plus rapide et approfondie, aboutissant à un résultat d'évaluation unique, de simplifier les procédures de notifications en visant un seul dossier, d'améliorer la transparence sur l'avancement du recrutement des participants aux EC ainsi que sur les résultats (15). La CE envisage également de procéder à un plus grand nombre de contrôles dans les États membres et les pays tiers.

Un groupe de travail de facilitation des EC (CTFG) a été mis en place par les dirigeants des Agences du médicament et est composé de représentants de chaque AC. Le CTFG agit comme forum de discussion afin que les différents acteurs s'accordent sur les principes et procédés d'une demande d'autorisation commune à tout le réseau des Agences de santé européennes. Le but est aussi de promouvoir l'harmonisation des décisions prises par les différentes AC (1).

1.5. Documents clés

Les différentes instances réglementaires rendent leur décision sur la base de documents clés. Afin d'effectuer une lecture critique de l'essai, les AC évaluent en plus des documents initiaux, ceux édités au cours et à la fin de l'EC, comme les rapports intermédiaires de sécurité ou le rapport final de l'étude. Cette documentation est décrite dans la réglementation européenne en vigueur. Ils permettent de valider l'essai et surtout d'établir sa pertinence clinique et sa représentativité.

Les données et les documents de la recherche doivent être conservés pendant un minimum de 15 ans aussi bien par le promoteur que par l'investigateur.

Le **protocole** est le document de référence d'une étude clinique. L'EC y est décrit précisément, de manière à éviter toute ambiguïté d'interprétation et toute improvisation ultérieure. Ce document essentiel doit suivre un plan rigoureux et doit apporter une réponse claire à toutes les questions que chaque acteur de la recherche biomédicale pourrait se poser. La qualité scientifique de l'essai est garantie dans un premier temps par son protocole. Le promoteur doit détailler autant que possible le projet de recherche. Le protocole suit un plan défini dans les BPC et détaillé dans le tableau II.

Au cours de l'étude et après autorisation de l'EC par les instances réglementaires, le protocole peut être amendé. Selon les différents cas, les amendements aux protocoles peuvent à leur tour faire l'objet d'une demande d'autorisation, d'avis ou être transmis pour information. Ceci dépend du statut de la modification : substantielle ou non substantielle. La définition de la substantialité est spécifique à chaque corps réglementaires, autorité compétente *versus* Comité d'Éthique. Par exemple, une modification possédant un impact direct sur le sujet de l'étude sera substantielle et à référer obligatoirement aux instances nationales ainsi qu'aux Comités d'Éthique.

Tableau II : Chapitres indispensables d'un protocole de recherche clinique.

Sections / Chapitres	Contenu
Titre et résumé de l'étude	Synthèse des différents points du protocole de l'EC
Rationnel de l'étude	Justification de la nécessité de l'EC appuyé par des références bibliographiques
Objectifs de l'EC	Objectifs primaires Objectifs secondaires
Méthodologie de l'étude	Nombre de groupes de traitement et plan expérimental : les groupes peuvent suivre les traitements en parallèle ou de manière croisée Recrutement des participants et disposition en cas d'arrêt prématuré pour tout ou partie des participants Nombre de centres de recherche impliqués Mode d'attribution des traitements : système de randomisation et mise en aveugle Description des écarts au protocole
Critères définissant l'éligibilité des sujets	Critères d'inclusion Critères d'exclusion Toute clause d'ambivalence[1] doit être proscrite
Traitement expérimental	Composition du traitement, schéma d'administration, fabrication, étiquetage, etc.
Évaluation de l'efficacité	Définition des critères de jugement (si applicable)
Évaluation de la sécurité	Caractérisation des EI et EIGI Procédures de notification de ces évènements et contacts
Statistiques	Justification du nombre de sujets Analyse des données : tests utilisés, analyse intermédiaire, analyse en sous-groupe
Accès aux données et aux documents	Confidentialité Condition d'anonymat garantie
Contrôlé qualité et assurance qualité	Détail des contacts pour le déroulement de l'essai : responsable, coordinateur, secrétariat, délais, etc.
Dispositions éthiques	Comité(s) d'éthique consulté(s)
Enregistrement et stockage des données	Cahier d'observation : type de données recueillies, format, … Durée de stockage des données
Financement et assurance	Assurance de responsabilité civile du promoteur Financement, rémunération des investigateurs
Publication des résultats	Rapport de fin d'étude, condition d'anonymat
Annexes	Documents divers appuyant le rationnel de l'EC Compléments et aides au recrutement des patients

[1] La ***clause d'ambivalence*** veut que tout patient inclus dans un essai soit à même de recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements que le hasard lui assignera.

La **Brochure pour l'Investigateur** (BI) est un document regroupant toutes les informations connues d'un médicament testé : des données structurelles chimiques, au mécanisme d'action en passant par les résultats des études précliniques et cliniques déjà effectuées. Elle est à destination de chaque investigateur participant à l'étude. Chaque BI est datée et possède un numéro de version, ces références sont à reporter sur tous les documents les mentionnant. Une mise à jour annuelle de ce document est obligatoire, ainsi qu'en cas de nouveaux résultats impliquant la sécurité des personnes.

Le **formulaire de recueil du consentement** est un document sans lequel un participant ne peut pas être inclus dans un EC. La législation exige que le consentement soit libre, éclairé et exprès. Cela signifie que le consentement ne peut pas être accordé sous la contrainte, que le sujet de la recherche doit être pleinement informé du déroulement de l'étude et des conséquences éventuelles de l'étude et qu'une trace écrite doit être conservée par toutes les parties : promoteur, investigateur (dans le dossier médical du patient) et participant.

Le **cahier d'observation** (CRF) regroupe toutes les données recueillies dans le cadre de la recherche clinique. Il existe 2 formats : papier ou électronique. Cette dernière forme a tendance à remplacer les CRF papier en raison de sa praticité (notamment des facilités logistiques). Les informations retenues doivent être strictement suffisantes pour tirer les conclusions de l'étude. Chaque donnée est vérifiée lors de relectures par le promoteur au cours de l'étude (relecture médicale locale puis centrale). Il s'agit du suivi ou *monitoring* d'un EC. De plus, l'analyse statistique des résultats répond à des critères de jugement qualitatif ou quantitatif, définis par la Directive Européenne 95/46/CE, relative à la protection des données à caractère personnel (16).

1.6. La recherche thérapeutique en chiffre

Sur les 6 500 EC référencés dans Trialtrove®[1] et débutés en 2013, près de 2 800 impliquaient des médicaments ne disposant alors d'aucune AMM, c'est-à-dire de médicament encore non commercialisés (17). L'oncologie reste le domaine concentrant le plus d'EC (un peu moins de 3 000 EC). Loin derrière, les systèmes nerveux et cardiovasculaire occupent respectivement les deuxième et troisième places en nombre d'essais thérapeutiques (1 100 et un peu plus de 800) (17). Suite à l'entrée en vigueur de la Directive 2001/20/CE, le nombre de demandes d'autorisation d'EC dans l'UE est passé de plus de 5 000 à 3 800 entre 2007 et 2011 (15). Ces chiffres s'accompagnent d'une diminution de 9 points du taux de participation des états européens entre 2010 et 2012 (passant de 61 % à 52 %) (3). Dans le cas des EC de phase III, les promoteurs industriels réalisent des essais multicentriques avec en général, plus de 6 centres par étude (17). 60 % des EC sont à l'initiative de l'industrie pharmaceutique, le reste provenant d'institutions principalement académiques.

Les USA sont la location privilégiée des EC quelle que soit l'aire thérapeutique, comptant plus de 2 700 EC (débutant en 2013) sur son territoire. Le Royaume-Uni occupe la deuxième place dans les domaines spécifiques que sont le système nerveux central et les maladies infectieuses. En dehors de l'oncologie où elle occupe la troisième place, la France reste assez effacée du podium, bien que toujours dans les 10 pays les plus porteurs de la recherche clinique en 2013 (17).

Les Entreprises du Médicament (LEEM) effectuent tous les 2 ans une évaluation du nombre d'EC en France. Il s'agit d'un indicateur de la compétitivité de la recherche médicale française vis-à-vis des autres pays. En 2013, la dernière enquête faisait état d'une

[1] Trialtrove® : base de données d'accès payant référençant les programmes de recherche pharmaceutique.

augmentation du nombre d'essai thérapeutique par rapport à 2010, avec le recrutement de 247 000 patients pour 420 études de phases II et III (18). Depuis quelques années, les AEC tendent à diminuer en France, malgré un recrutement des participants très efficace en oncologie et en maladies rares par rapport aux autres pays (avec une moyenne de 4 patients par centre de recherche).

La figure 3 montre clairement la répartition des essais thérapeutiques en France par phase et par aire thérapeutique. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) faisait état de 871 EC autorisés en 2011 toutes phases confondues. Environ 70 % des promoteurs étaient industriels, le restant étant par définition institutionnels ou académiques (3).

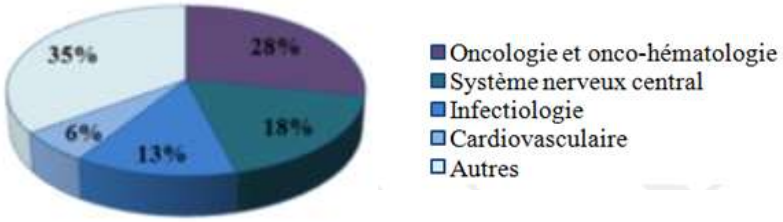


Figure 2 : Répartition des EC en France en 2011 par aires thérapeutiques (3).

Au Royaume-Uni, le nombre d'EC et de participants à la recherche a largement augmenté depuis 2007 avec 638 000 sujets en 2012 (19). D'après les analystes cette augmentation est due à la mise en place du *National Institute for Health Research* en 2006 dont les missions étaient d'améliorer la santé à travers la recherche. La *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) a déclaré avoir évalué 947 demandes d'AEC toutes phases confondues en 2011 (20).

La répartition des phases en France et au Royaume-Uni est détaillée dans la figure 3. On note rapidement une plus grande proportion d'études de phase II/III au Royaume-Uni (531 essais contre 351 pour la France) et inversement pour les EC de phase IV (313 *versus* 180 pour le Royaume-Uni).

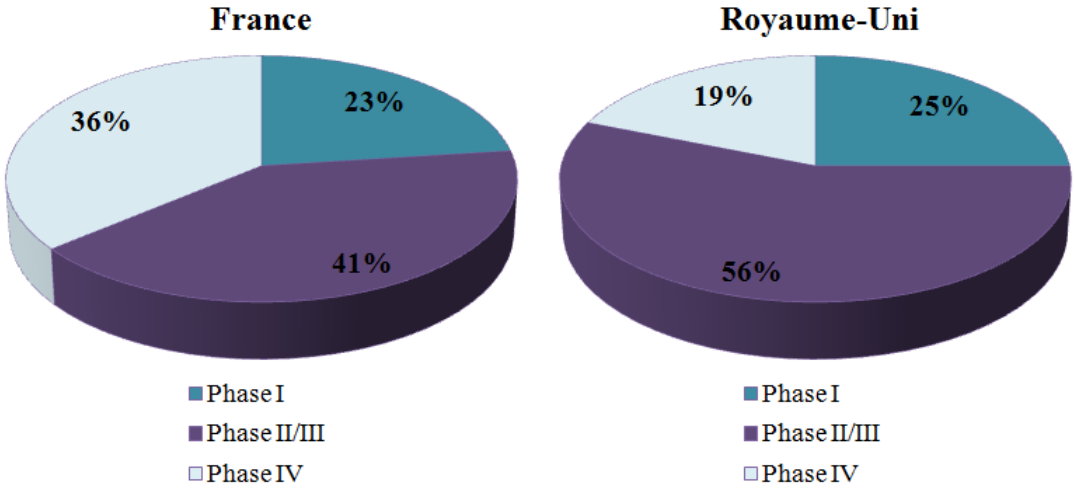


Figure 3 : Répartition des EC en France (à gauche) et au Royaume-Uni (à droite) en 2011 par phases (6; 20).

2. Lancement réglementaire d'un essai clinique en France

2.1. Législation française

La mise en œuvre des EC a été encadrée par la loi n°88-1138 dite « loi Huriet-Scérulat » du 20 décembre 1988 revue en 1990, 1991, 1994, 1998. Ce dispositif législatif et réglementaire a été modifié par la transposition en droit français de la Directive Européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001. Cela s'est traduit par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant (21). Peu de temps après, le 24 mai 2006, des arrêtés ont été promulgués concernant les AEC et les Comités d'Éthique français, c'est-à-dire les Comités de Protection des Personnes (CPP). Ceux-ci fixent le contenu, le format et les modalités de présentation des dossiers de demande d'autorisation à l'ANSM et de demande d'avis au CPP concernant les recherches biomédicales portant sur un médicament à usage humain (22). De plus, afin de répondre à l'harmonisation européenne, les BPC ont été traduites dans le droit français en 2006. Elles sont l'exact reflet des recommandations ICH E6.

Le remaniement du dispositif législatif s'est poursuivi en 2012 avec la loi n°2012-300 dite « loi Jardé » du 5 mars 2012 (23). D'après celle-ci, la recherche est organisée en 3 catégories en France :

- **Recherches interventionnelles comportant des risques et des contraintes supérieurs aux risques et aux contraintes minimes :** recherche portant sur des médicaments, nouvelles dénomination des « recherches biomédicales »,
- **Recherche interventionnelles comportant des risques et des contraintes minimes :** ce type de recherche ne porte pas les médicaments, il s'agit notamment des recherches visant à évaluer les soins courants et de recherches biomédicales ne portant pas sur des médicaments (liste à paraître),
- **Recherche non-interventionnelles**.

Cette dernière loi relative aux « recherches impliquant la personne humaine » n'est appliquée que partiellement puisqu'un grand retard est à signaler pour la publication des décrets de la Loi Jardé (24). Ce délai est majoritairement dû à la CE, qui a fait état d'un projet de règlement relatif aux EC portant sur les médicaments à usage humain le 17 juillet 2012. Le Parlement Européen a adopté cette loi le 16 avril 2014. L'entrée en vigueur prévue en avril 2016 engendrera de grands changements dans le processus de demande d'AEC. L'adoption de ce projet conduira à l'abrogation de la Directive 2001/20/CE, rendant ainsi inapplicable la loi Jardé. Les recherches cliniques portant sur les médicaments seront alors réalisés selon les dispositions de ce nouveau règlement européen (25).

Les quelques décrets d'application de la loi Jardé publiés au Journal Officiel concernent principalement le renforcement des actions des CPP. La loi Huriet-Scérulat était la première loi définissant la garantie de la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Elle statuait sur la mise en place d'un Comité Consultatif de Protection des

Personnes en Recherche Biomédicale (CCPPRB), depuis devenu CPP, et la formulation obligatoire d'un consentement libre, éclairé et exprès. La loi Jardé a renforcé cet aspect protectionniste vis-à-vis des sujets de la recherche.

Conformément à la note introductive à l'avis aux promoteurs d'EC portant sur des médicaments datée du 1 septembre 2006, les essais faisant l'objet d'un avis favorable d'un CCPPRB et d'une autorisation par l'AFSSAPS avant le 27 août 2006, restent régis par l'ancienne législation, c'est-à-dire la loi Huriet-Sérusclat (26).

Avec les lois précédemment citées, le Code la Santé Publique (CSP) dans sa version consolidée du 27 mars 2014 est le texte de référence dans la réglementation de la recherche thérapeutique. Le deuxième titre du premier livre relatif à la protection des personnes en matière de santé de la partie législative du CSP est entièrement consacré aux recherches biomédicales. Il définit les principes généraux dans les articles L1121-1 à L1121-17 (4), l'information du sujet participant à l'EC et le formulaire de recueil du consentement dans les articles L1122-1 et L1122-2 (7). Les CPP et l'AC sont décrits dans les articles L1123-1 à L1123-14 (27). Certaines recherches nécessitent de prendre des dispositions particulières détaillées dans les articles L1125-1 à L1125-4 (28). Les dispositions pénales relatives aux recherches biomédicales sont décrites dans les articles L1126-1 à L1126-11 (29). Suivant la même organisation, les conditions de la mise en application de la partie législative du CSP sont décrites par la partie réglementaire avec les articles R1121-1 à 19 relatifs aux principes généraux (30), R1123-1 à 64 visant les CPP et l'AC (31) et enfin R1125-1 à 13 concernant les dispositions particulières à certains EC (32).

Le CSP ne concerne pas les EC portant sur des produits autres que les médicaments, c'est-à-dire les produits autres relevant de la compétence de l'ANSM, comme les dispositifs médicaux, les cosmétiques, etc. Les essais relevant de la compétence de la Direction Générale de la Santé (DGS), c'est-à-dire les essais en physiologie, physiopathologie, génétique, … ne relèvent pas non plus du CSP, tout comme les essais non interventionnels ou ceux visant à évaluer les soins courants.

Le contenu du dossier de demande d'AEC portant sur un médicament à usage humain est dicté par les articles R1123-30 et 31 du CSP ainsi que les différents arrêtés de 2006 (31). Ceux-ci définissent notamment le format des principaux documents de la recherche. Depuis le 30 mars 2010, les arrêtés suivent les lignes directrices de la CE, décrites dans le document couramment appelé CT-1 : *Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1)* (33). Conformément à l'article 9.8 de la Directive 2001/20/CE, la CE y détaille la demande d'AEC, de notifications d'amendements substantiels et de déclaration de fin d'EC (33). Le contenu, les modalités de présentation et les objectifs du protocole y sont décrits, de même que les informations relatives à la BI, les dossiers des produits expérimentaux et non expérimentaux utilisés lors de l'EC.

2.2. Lieux de la recherche

D'après l'article L 1121-13 du CSP, toutes les recherches biomédicales doivent être réalisées dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. En France, les lieux de recherche son agréés dès lors que l'établissement est autorisé à accueillir des patients. Dans certains cas (recherches réalisées en dehors des lieux de soins par exemple), une autorisation particulière doit être accordée ; celle-ci est délivrée par le directeur général de l'agence régionale de santé ou le ministre de la Santé.

En 1992, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et le ministère de la santé au travers de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins mettent en place les **Centres d'Investigation Clinique** (CIC). Il existe 54 CIC généralistes et spécialisés (EC et biothérapie) dont plusieurs à Nancy depuis 1995 (34). Implantés dans des centres hospitalo-universitaires ayant une masse critique en recherche fondamentale, le but des CIC est de favoriser la « production de données scientifiques nouvelles » au travers de différentes missions (34) :

- Le développement de la recherche clinique dans les centres hospitalo-universitaires et les différents laboratoires,
- Le soutien logistique et technique pour la mise en œuvre des protocoles d'EC,
- La formation des médecins et autres professions de santé directement impliquées dans une recherche biomédicale.

Gouvernés par les 2 tutelles, les CIC sont ainsi dédiées à l'organisation, la coordination et la réalisation d'EC et de recherche translationnelle. Ils regroupent des lits d'hospitalisation, du matériel technique d'investigation ainsi que du personnel soignant spécialement formé et qualifié aux BPC. Le principe est de garantir la sécurité des participants à la recherche et la qualité de cette dernière. Les CIC ont également pour mission de former médecins, pharmaciens, infirmiers et autres professions paramédicales aux BPC et d'animer les activités de recherche clinique dans leur hôpital d'accueil.

Il existe 4 types de CIC :

- *CIC Pluri-thématiques* conduisant des études sur des nouveaux médicaments ou des études physio-pathologiques,
- *CIC Epidémiologie Clinique* qui se charge des essais sur de grandes cohortes,
- *CIC Innovations Technologiques* permettant d'évaluer les biomatériaux et dispositifs médicaux,
- *CIC Intégrés en Biothérapies* dédiés aux essais ayant trait aux thérapies cellulaires et géniques, aux immunothérapies et à la vaccination.

Depuis de nombreuses années, le Gouvernement Français souhaite augmenter la part de la France dans les recherches thérapeutiques internationales, notamment en améliorant le taux de recrutement. Dans ce but le ministère du travail, de l'emploi et de la santé, a émis une circulaire le 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique (circulaire DGOS/PF4 n° 2011-329) (35).

La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a lancé à la suite de la circulaire n°2001-329 un appel à projets pour labelliser des **Centres de Recherche Clinique** (CRC). Les premiers labels ont été accordés le 21 décembre 2011 (36). L'Institut de Cancérologie de Lorraine, ex-Centre Alexis Vautrin fait partie des premiers centres labellisés.

Ces CRC sont des plates-formes hospitalières permettant d'améliorer la qualité des EC en hôpitaux. Ceci est rendu possible avec une accélération du recrutement des participants et la sécurisation de leur prise en charge dans des protocoles risqués. Ces structures pluri-thématiques sont ouvertes aux équipes de soins pour tous les essais auxquels le site participe. Grâce à un personnel dédié, les CRC se chargent de mettre en œuvre des procédures pour assurer l'acquisition des données, aider à l'inclusion et coordonner les différents aspects logistiques des EC. Ils constituent également une interface privilégiée : patient / chercheur / promoteur. Contrairement aux CIC, les CRC peuvent fonctionner indépendamment des unités de recherche fondamentale. Depuis 2011, ces structures fonctionnent notamment grâce à un financement de 500 000 euros, accordé par la DGOS aux CRC labellisés (37).

Dans le cadre du Plan Cancer 2009-2019, l'Institut National du Cancer (INCa) a labellisé 16 centres investigateurs en 2010 sous le nom de **Centres Labellisés INCa de Phase Précoce** (CLIP²). Cette initiative est le fruit d'une action conjointe entre l'INCa, le Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé (CeNGEPS), les industries de la santé (plus couramment appelées LEEM). La fondation pour la recherche sur le cancer ARC a participé financièrement à la labellisation de ces centres. Le principe d'une telle démarche est de favoriser l'accès des patients français aux molécules innovantes et de mettre en avant la recherche française. La labellisation des CLIP² se poursuivra lors du plan cancer 2014-2019 (38).

Les CLIP² ont ainsi pour missions d'élaborer et conduire des EC de phases précoces, nationaux et internationaux dans le respect de la réglementation en vigueur. Ils ont également la possibilité de répondre aux appels à projets de l'INCa. Depuis 2010, plus de 500 EC ont été ouverts dans ces centres (tous types de promoteurs confondus) (38).

Ces différents centres d'investigation font partie de Réseaux d'Investigation Clinique (RIC). Ceux-ci sont soutenus par le CeNGEPS, un groupement d'intérêt public qui a pour mission de renforcer l'attractivité de la France pour la recherche clinique industrielle depuis 2007 (39). En 2014, le CeNGEPS soutient 56 RIC dont celui réunissant les CLIP². Ils sont composés de médecins investigateurs exerçant dans des lieux de recherches et de plateaux médico-techniques ou de structures de support impliqués dans des EC. Les membres de ces réseaux s'engagent à collaborer sur des projets d'EC industriels. Leurs activités sont exécutées conformément à la réglementation française, dont les BPC.

2.3. Agence Nationale pour la Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

2.3.1. Généralités

L'ANSM remplace l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) suite au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de

santé prévu par la loi du 29 décembre 2011 dite loi Bertrand. La création de l'ANSM a été effective le 1er mai 2012 et la nouvelle Agence nationale française repend les missions, les droits et les obligations de l'AFSSAPS (figure 4) (40; 41). Le mode de gouvernance de l'ANSM a été défini par le décret n°2012-597 du 27 avril 2012 publié au Journal Officiel le 29 avril 2012 (42). Une place primordiale est accordée aux professionnels de santé et aux patients.

Figure 4 : Logo de l'AFSSAPS faisant place au logo de l'ANSM.

L'ANSM garantit au nom de l'État français la sécurité des patients lors de l'utilisation de tous les produits de santé, dont les médicaments. L'Agence nationale assure également l'accès aux innovations thérapeutiques. Dans le cadre des EC, l'ANSM a pour principale mission de fournir une autorisation (AEC) préalable à la recherche. Celle-ci est indispensable avant le début de l'étude.

Le domaine d'évaluation de l'Agence est assez large puisqu'il couvre la qualité pharmaceutique et la sécurité des médicaments notamment la fabrication d'après les bonnes pratiques de fabrication (BPF), la sécurité des personnes participants à l'EC, les données non cliniques ainsi que les données cliniques telles que la dose, les critères d'inclusion et de sélection, les modalités de suivi des sujets de la recherche, les critères d'arrêt du traitement et de l'essai, la mise en place d'un Comité de surveillance si nécessaire.

L'ANSM est organisée en 8 directions-produits et 5 directions-métiers.

Les premières sont responsables des activités spécifiques aux produits regroupés par thèmes :

- 4 assurent le suivi des médicaments répartis selon les aires thérapeutiques (oncologie, infectiologie, …)
- 2 sont en charge des dispositifs médicaux
- 1 travaille sur les médicaments génériques, homéopathiques, etc.
- 1 est chargé des produits issus du corps humain, des thérapies innovantes et des vaccins.

Ce sont ces directions qui sont en charge de l'instruction de tous les dossiers déposés à l'ANSM (demande d'AMM, d'AEC, …). L'un des objectifs est de suivre le profil bénéfice/risque des produits tout au long de leur cycle de vie.

Les directions-métiers travaillent en étroite collaboration avec les directions produits, elles évaluent la cohérence des méthodes de travail et apporte une expertise dans la gestion des dossiers. Leur champ d'application couvre les affaires juridiques et réglementaires, l'évaluation, la surveillance, l'inspection et les contrôles.

Selon l'axe thérapeutique, un évaluateur (appelé pilote) est désigné pour un dossier de demande d'AEC, il s'agit de la personne référente de l'étude au sein de l'ANSM, elle sera le contact privilégiée du demandeur de l'EC. Les pilotes ont différentes missions :

- L'examen de la recevabilité des dossiers,
- L'évaluation technico-réglementaire de la demande,
- La coordination administrative de l'évaluation scientifique : des experts sont désignés pour étudier chaque partie du dossier de demande d'AEC (ils émettent leurs commentaires ou questions s'il y a lieu),
- Le suivi de ces dossiers.

Conformément à l'article L1121-15 du CSP, l'ANSM a également élaboré un répertoire public des EC menés en France et portant sur des médicaments à usage humain comprenant les thérapies cellulaires et géniques (4). Le but est d'informer les professionnels de santé mais aussi le grand public avec les patients et les associations de patients. Ce répertoire est cependant amené à disparaître au profit de la base de données européenne (Eudrapharm®). Pour cette raison, l'ANSM a arrêté de le mettre à jour au cours de l'année 2013.

2.3.2. Soumission initiale pour une demande d'autorisation d'essai clinique

Le dossier de demande d'AEC est détaillé dans le document européen CT-1. Des guides avaient été édités par l'AFSSAPS pour aider le promoteur dans le processus de constitution du dossier ; ceux-ci constituent toujours une référence pour les demandeurs d'EC (33; 43; 44).

Les documents directement destinés aux sujets de la recherche comme la note d'information, le formulaire de recueil du consentement, les cahiers d'observation, les *curriculum vitae* (CV) des investigateurs ou les conventions financières n'ont pas à être transmis à l'ANSM puisqu'ils ne relèvent pas de son ressort.

L'ANSM recommande fortement la voie électronique pour la soumission de l'ensemble des dossiers. Si le promoteur choisit la version papier, il lui est fortement recommandé de joindre à l'envoi le dossier sur un format électronique (type CD-Rom – USB). Dans tous les cas, le formulaire de demande d'AEC issu de l'application EudraCT doit être transmis par voie électronique. D'autres documents peuvent faire l'objet de la même exigence s'ils sont applicables : l'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche, la liste des investigateurs, la fiche regroupant toutes les informations de l'essai en vue d'une publication dans le répertoire public des EC. Évidemment tous les documents réceptionnés par l'ANSM doivent être exploitables, datés et signés, au risque de voir le dossier jugé non recevable.

Le dossier de demande d'autorisation est constitué de 4 parties (44) :

- **Partie 1 :** le Dossier Administratif (DA)
- **Partie 2 :** le Dossier sur l'EC lui-même (DEC)
- **Partie 3 :** le ou les Dossier(s) Techniques(s) (DT) relatif(s) aux produits utilisés dans la recherche

- **Partie 4 :** la copie de l'avis final du CPP (doit être joint au dossier si disponible ou à fournir avant le début de la recherche)

Il existe des procédures de pré-soumission. Il s'agit d'une démarche facultative du promoteur qui peut ainsi choisir de consulter l'ANSM pendant la préparation de l'EC, avant le dépôt de dossier de demande d'AEC.

Le **DA** est détaillé dans le tableau III avec les pièces à fournir selon les dossiers.

Tableau III : Liste des documents du DA à fournir dans le cadre d'une demande d'AEC à l'ANSM (44).

Pièces à fournir	À fournir	Commentaires
Courrier de demande d'AEC	Pour tous types de dossiers	Pièces jointes éventuelles : • Fiche intitulée « Répertoire public des EC autorisés – information sur l'essai » • Formulaire de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche • Formulaire de déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains
Copie du reçu de confirmation du numéro EudraCT	Pour tous types de dossiers	Émis pas l'application EudraCT
Formulaire de demande d'AEC (FAEC)	Pour tous types de dossiers	Émis pas l'application EudraCT Associé à la liste des investigateurs
Liste des AC sollicitées	Pour toute étude internationale	Accompagnée de la nature des décisions
Autorisation écrite permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur	Si applicable	-
Copie des autorisations requises pour la mise en place de l'essai ou pour l'utilisation du ME	Si applicable	-
Avis scientifique sur le ME ou sur l'essai	Si applicable	-
Autorisation du tiers propriétaire des données relatives au ME	Si applicable	-

Le **courrier de demande d'AEC** a pour objectif de vérifier très rapidement la recevabilité de la demande d'AEC, ainsi que de caractériser le type d'autorisation auquel l'essai est soumis. L'ANSM fournit un modèle de courrier, son utilisation est obligatoire puisqu'il s'agit d'un motif de non-recevabilité.

L'Agence a édité des formulaires pour les différents cas de figure suivants. La fiche intitulée « Répertoire public des EC autorisés – information sur l'essai » est utilisée par l'ANSM pour la publication de l'EC dans le répertoire public des EC. L'AC française n'y apporte aucune modification, les informations sont donc reprises et diffusées telles quelles.

L'autorisation de l'ANSM quant à l'utilisation dudit médicament est cependant un prérequis. Le promoteur peut importer des médicaments s'ils sont nécessaires à la réalisation de l'EC. Certains EC permettent au promoteur de mettre en place une collection d'échantillons biologiques humains, par exemple afin d'étudier les biomarqueurs d'une pathologie. Ces cas particuliers nécessitent d'avertir l'ANSM avec la déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains (il existe des formulaires dédiés).

Le **reçu de confirmation du numéro EudraCT** est émis par l'application EudraCT. Cette application européenne permet d'obtenir le numéro EudraCT qui est le numéro de référence, à rappeler sur tous les documents de l'étude ainsi que dans tous les courriers adressés aux différentes instances. La copie du reçu de confirmation est en réalité une copie du courrier électronique envoyé par l'application. Cela permet à l'ANSM de s'assurer que l'étude est enregistrée sur les bases de données européennes avec un numéro EudraCT. Sans ce numéro de référence, le dossier est irrecevable.

Le **formulaire de demande d'AEC** (FAEC – annexe 3) est issu de l'application européenne EudraCT. Le FAEC doit être fourni sous 2 formats électroniques (.pdf et .xml) et seule l'application européenne le permet. Le format électronique .xml permet à l'ANSM de compléter la base de données EudraCT avec les informations contenues dans le FAEC. Pour cette raison, le formulaire contient toutes les informations nécessaires au registre européen des EC comme détaillées dans un guide édité par l'EMA : *Detailed guidance of the European clinical trials database* (EudraCT Database) (45).

La liste des investigateurs doit être fournie à l'ANSM. En cas d'un trop grand nombre d'investigateurs, ils ne seront pas renseignés dans le FAEC par facilité. Le promoteur fournit alors une liste des investigateurs en annexe, en sus du FAEC. Celle-ci renseignera alors le nom de tous les investigateurs principaux associés à leur contact, selon un format proposé par l'Agence.

La **liste des AC sollicitées** est indispensable lorsqu'il s'agit d'un essai international, c'est-à-dire d'un essai multicentrique européen. Une demande d'AEC est en effet déposée auprès de l'AC de tous les pays participants. Comme toutes les autres AC européennes, l'ANSM souhaite savoir si l'EC a déjà été autorisé, refusé ou si un dossier a été déposé dans d'autres États membres de la CE, et si c'est le cas, à quelle date. Bien que non exigés, les pays hors Europe sont en général renseignés de la même façon.

Comme expliqué dans la première partie de ce travail, le promoteur peut autoriser une personne physique ou morale à déposer le dossier en son nom. Le demandeur est défini comme différent du promoteur s'il appartient à une entité juridique différente de ce dernier. Dans ce cas, une autorisation écrite doit être ajoutée au DA (format libre). Ce document permet entre autres de légitimer la signature du demandeur sur les différents documents déposés.

De plus, une recherche ne peut avoir lieu que dans un lieu autorisé par arrêté préfectoral. L'autorisation doit figurer pour preuve dans le DA. De même si le protocole de l'étude nécessite des préparations pharmaceutiques dans le cadre de l'EC, une autorisation

doit être obtenue par la pharmacie à usage intérieur qui réalisera lesdites préparations. Le pharmacien responsable doit la fournir au promoteur, qui la communique à l'ANSM.

En fonction de l'étude et de son niveau d'expertise sur le sujet, le promoteur peut demander un avis scientifique auprès de différentes instances : l'ANSM elle-même, l'EMA ou toute autre Agence nationale d'un État membre de la CE. Cet avis, plus communément appelé *peer review*, fait partie du DA et doit être joint à la demande.

Certaines études peuvent nécessiter l'usage de données relatives à un ME appartenant à un tiers. Le promoteur doit alors demander l'autorisation au tiers et en fournir la preuve à l'ANSM en précisant les références de l'essai concerné, le nom du Médicament Expérimental (ME) et les dates et versions du ou des documents utilisés.

Le **DEC**, détaillé dans le tableau IV avec les pièces à fournir, est le dossier contenant les principaux documents de la recherche. Ceux-ci sont à rédiger conformément à l'arrêté du 24 mai 2006, c'est-à-dire aux recommandations ICH relative aux BPC (46). Les différentes informations à mentionner dans le protocole de l'étude sont définies dans le paragraphe §2.5.

Tableau IV : Liste des documents du DEC à fournir dans le cadre d'une demande d'AEC à l'ANSM (44).

Pièces à fournir	À fournir	Commentaires
Protocole de l'essai clinique	Pour tous types de dossiers	Dans sa dernière version, datée et signée
Résumé du protocole	Pour tous types de dossiers	En français obligatoirement
BI et / ou RCP	Pour toute étude portant sur un médicament à usage humain	Dépendant du statut du ME : • *Pas d'AMM :* BI • *AMM et utilisation conforme au RCP :* RCP • *AMM et utilisation non-conforme au RCP :* RCP et données supplémentaires (BI, protocole, …)
Copie de l'attestation d'assurance	Pour tous types de dossiers	Assureur français ou disposant d'une succursale en France
Avis d'un Comité scientifique (*peer review*)	Si applicable	-
Document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu des EIG	Pour tous types de dossiers	-

Le promoteur ou le demandeur doit fournir le **protocole** daté et signé de l'EC dans sa dernière version. Le DEC est jugé non recevable si plusieurs protocoles de versions différentes sont joints au dossier. Tout amendement doit être intégré au protocole et mentionné dans le numéro de version.

Les essais de phase I ne sont pas exclusivement des EC de première administration à l'Homme. Il existe donc des recommandations plus spécifiques aussi bien européennes que françaises (47; 48). Ce type d'EC prend en charge la première administration en dose unique ou répétée d'un nouveau ME, c'est-à-dire d'une nouvelle substance active. Par première

administration, on entend aussi celle chez un enfant avec un médicament déjà testé chez l'adulte, une nouvelle voie parentérale d'un ME déjà testé ou une association de médicaments ne disposant pas individuellement d'une AMM.

La **BI** et le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP) sont utilisés comme documents scientifiques de référence au cours de l'étude. Ces documents permettent de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'un d'EIG. Ces documents sont indispensables et le promoteur ne peut pas les remplacer par le Dossier du Médicament Expérimental (DME). Si le ME ne dispose ni d'AMM, ni d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), le promoteur doit fournir la BI. Dans le cas d'un ME disposant d'une AMM ou d'une ATU, le RCP doit obligatoirement être fourni. Si l'utilisation du ME dans l'EC n'est pas conforme aux conditions prévues par l'AMM, le promoteur doit fournir des données supplémentaires précliniques et/ou cliniques en tant que rationnel pour la sécurité d'emploi du ME dans le cadre de l'essai. Ces nouvelles données peuvent figurer dans la BI, le dossier du ME, le protocole ou le courrier de demande d'AEC.

La BI est l'un des premiers documents réalisés par le promoteur. Son contenu est réglementé par l'arrêté du 19 mai 2006 et doit être conforme aux recommandations ICH relative aux BPC (46). Issue de la collaboration des services R&D Tous les résultats précliniques, cliniques ou ayant trait à la pharmacologie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, doivent être mentionnés de manière concise, simple, objective et non promotionnelle.

Le RCP du ou des ME doit être fourni par le promoteur. Ce document est mis à disposition par l'EMA à compter du début de l'AMM d'un médicament (obtenue par procédure centralisée). Certains RCP peuvent être obtenus sur le site internet de l'ANSM si les AMM des médicaments concernés ont été obtenues par une procédure nationale française ou par la procédure dite de reconnaissance mutuelle, toutes 2 définies dans le Code Communautaire 2001/83/CE (13). À titre exceptionnel, si le promoteur ne parvient pas à se procurer le RCP, il peut se contenter de fournir une monographie autre, type Vidal®.

Conformément à l'article R1121-10 du CSP et comme explicité dans le paragraphe §2.1, le promoteur doit disposer d'une **assurance** correspondant à la recherche pratiquée. Pour s'en assurer l'ANSM exige une copie de l'attestation d'assurance fournie par l'assureur. Doivent y être précisées les références légales applicables, la raison sociale de l'entreprise d'assurance, le numéro du contrat d'assurance, les détails du souscripteur (promoteur ou demandeur) ainsi que l'intitulé précis de la recherche couverte.

Le document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu du ou des EIG est le dernier document devant obligatoirement compléter le DEC. Il peut s'agir du RCP si le ME dispose d'une AMM ou dans le cas contraire, de la BI. Il n'est évidemment pas nécessaire de déposer 2 fois ces documents puisqu'ils font déjà partie du DEC, il doit cependant être précisé dans le courrier de demande d'AEC que l'un ou l'autre des documents sert de référence dans la détermination des EIG.

D'après l'article R 5121-1-1 du CSP, le **DT** regroupe toutes les données relatives aux produits utilisées, qu'ils s'agissent d'un ME ou non (44). Classiquement, le DT peut se diviser en 3 parties avec le DME, le Dossier du médicament non expérimental (DMNE) et le dossier relatif à tout autre produit (DAP).

Chaque ME doit avoir son propre DME. Par ME, l'ANSM entend tout médicament impliqué dans l'étude, c'est-à-dire le médicament expérimenté, le comparateur ou le placebo. L'élaboration du DME se fait en tenant compte des indications de la CE (49). Les données à fournir sont fonction du stade de développement du ME. Plus ce dernier est à une étape avancée, plus la quantité de données à fournir est importante. Les ME utilisés pour une première fois chez l'Homme font également l'objet de recommandations particulières, aussi bien européenne que française (47; 50). Les informations fournies dépendent également de la dose administrée, de la durée d'exposition au ME, des modalités d'administrations, de la population de l'étude et de l'indication faisant l'objet de la recherche.

Le **DME** contient 4 parties explicitées dans le tableau V. Les données précisées dans le DME peuvent servir de référence à la BI afin d'éviter les redondances. Elles sont classées comme suit :

- Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique,
- Données non cliniques,
- Données cliniques,
- Analyse critique de l'évaluation des bénéfices et des risques.

Tableau V : Contenu du DME (44).

Pièces à fournir	Commentaires
Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique	• Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique du ME : données concernant le principe actif et le produit fini • Données relatives à la sécurité virale du ME (virus conventionnels, agents responsables d'encéphalopathies spongiformes) concernant les matières premières d'origine biologique, le procédé de fabrication et les contrôles virologiques effectués • Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du ME • Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du ME et attestation du respect des principes de BPF ou équivalents • Certificat d'analyse du ME si des impuretés attendues ou non sont détectées en cours de procédé
Données non cliniques	• Résumé des données non cliniques en pharmacologie et toxicologie ; l'absence de données doit être impérativement justifiée et peut s'avérer être un motif de refus d'autorisation • Liste des études non cliniques réalisées appuyées par une bibliographie • Attestation de suivi des bonnes pratiques de laboratoire Toutes les données fournies doivent être analysées de manière critiques et mise en regard avec l'EC.
Données cliniques	• Résumé de l'ensemble des données disponibles relatives au ME concerné provenant d'EC déjà réalisé • Attestation de suivi des BPC (non requise si le ME possède une AMM, puisqu'il s'agit d'un préalable à son obtention)
Analyse critique de l'évaluation des bénéfices et des risques	L'analyse critique est effectuée au regard de tous les autres documents fournis dans le DME.

Le **DMNE** concerne les médicaments non-expérimentaux. Dans le cadre de la recherche, ce type de médicament peut être utilisé de différentes manières au regard de son éventuelle AMM et le DMNE est fonction de cet état :

- AMM en Europe, aux États-Unis ou au Japon :
  - Utilisation conforme à l'AMM : RCP
  - Utilisation non conforme à l'AMM : RCP et données complémentaires justifiant les mêmes points que pour un ME utilisés dans le cadre de l'essai
- Pas d'AMM (tout pays confondu) ou absence d'AMM dans les pays cités ci-dessus : données complémentaires

Le **DAP** comprend les données relatives aux produits tels qu'un dispositif médical (DM) ou un produit cosmétique dont l'utilisation ou l'étude est prévue dans le cadre de l'EC. Les données relatives à un DM sont fonction du marquage CE de celui-ci. Si l'utilisation prévue par l'EC est conforme à la destination du marquage, aucune donnée n'est à fournir, il suffit au promoteur de mentionner le DM dans le courrier de demande d'AEC. Dans le cas

contraire, ou si aucun marquage n'existe, il convient de décrire le DM en utilisant sa notice d'instruction et d'être conforme aux exigences principales. S'il s'agit d'un DM de classe IIa (invasif à degré moyen de risque ; e.g. agrafes cutanées), de classe IIb (invasif à potentiel élevé de risque ; par ex. un système de radiographie), de classe III (invasif à potentiel critique de risque ; e.g. hémodialyseurs, stent) ou d'un DM implantable (e.g. stimulateur cardiaque), des données cliniques et non cliniques doivent obligatoirement compléter le DAP (44).

L'avis du CPP finit de compléter le dossier de demande d'AEC. Le demandeur doit le fournir lui-même s'il est disponible à la date du dépôt de dossier, qu'il s'agisse d'un avis définitif ou d'un avis intermédiaire. Si aucune décision n'est disponible, il est à la charge du CPP d'envoyer son avis à l'ANSM. Dans ce dernier cas, le promoteur ou le demandeur préfère souvent envoyer une copie afin de prévenir tout oubli de la part du Comité d'Éthique et de débuter l'EC en toute sérénité.

2.4. Comité de Protection des Personnes (CPP)

2.4.1. Généralités

Les CPP voient leur rôle de plus en plus renforcé au fil des législations. Ceci fait sans doute suite aux différents scandales pharmaceutiques mais aussi à la complexification des nouvelles thérapies telles que les thérapies géniques et cellulaires. Ex-CCPPRB, le rôle des CPP est défini par l'article L 1123-7 du CSP et comporte 2 aspects (27). Il doit s'assurer de la pertinence générale scientifique des projets, de l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, ainsi que de la qualification du ou des investigateurs. Sur un versant protection des personnes et dimension éthique, le CPP doit veiller à ce que le participant à la recherche soit informé de façon adaptée sur les risques et les bénéfices de la recherche. Il veille également aux modalités de recueil du consentement.

Figure 5 : Carte des inter-régions de la recherche clinique.

Le promoteur ou le demandeur effectue avant toute recherche une demande d'avis auprès du CPP de la région ou de l'inter-région de l'investigateur coordinateur national. Les Comités d'Éthique sont au nombre de 40 en France et regroupés sous 7 inter-régions de la recherche clinique (figure 5). Les CPP sont soumis à des agréments ministériels, délivrés pour

6 ans. Chaque CPP a un domaine de compétence qui s'étend au territoire de l'inter-région de recherche clinique dans lequel il siège.

Les CPP sont constitués de 2 collèges, chacun constitué de 7 membres titulaires et d'autant de suppléants, dont les qualifications sont détaillées dans le tableau VI. Chaque membre est doté d'un mandat de 3 ans renouvelables. Chaque collège dispose d'un président et d'un vice-président. Occasionnellement, il peut être nécessaire d'ajouter d'autres personnes à ces collèges, notamment au titre d'expert (pédiatres, spécialistes). Le **collège scientifique** a pour rôle d'évaluer l'adéquation des moyens mis en œuvre avec la problématique scientifique. La personne spécialisée en biostatistique ou en épidémiologie doit être présente pour que le collège siège. Le **collège moral**, de son côté, a pour but de s'assurer du respect de la personne et que l'essai sera réalisé dans les meilleures conditions.

Tableau VI : Membres des collèges scientifique et moral du CPP.

Collège scientifique	Collège moral

• 4 personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale avec au moins :
  ○ 2 médecins
  ○ 1 personne qualifiée en matière de biostatistique ou d'épidémiologie
• 1 médecin généraliste
• 1 pharmacien hospitalier
• 1 infirmier
	• 1 personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique
	• 1 psychologue
	• 1 travailleur social
	• 2 personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique
	• 2 représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé

Le champ des compétences du CPP est défini par l'article R1123-21 du CSP (31). Le Comité se prononce sur le projet initial de recherche mais aussi sur tous les projets de modifications substantielles directement relatives aux sujets ou aux centres de recherches. Il rend également un avis sur les évaluations de soins courants, les déclarations de collection d'échantillons biologiques ainsi que les utilisations d'échantillon humain (sang et tissus) à des fins scientifiques qui n'étaient pas décrites dans le consentement initial.

L'avis rendu est délibératif et en aucun cas consultatif. Un membre de chaque collège doit rendre un rapport à l'issu des délibérations. L'avis favorable du CPP est indispensable avant le début de toutes les recherches biomédicales. En cas d'avis non favorable, l'étude ne peut débuter même si elle est autorisée par l'ANSM. Contrairement à l'accord implicite de l'ANSM, l'absence d'avis du CPP signifie un avis défavorable et donc l'impossibilité du démarrage de la recherche.

Si des séances sont mises en places pour répondre à des questions ou défendre le projet, le promoteur ne peut aller seul devant le Comité, il doit être accompagné de l'investigateur coordinateur et de tout expert qu'il jugera nécessaire.

2.4.2. Soumission initiale pour une demande d'avis

Le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au CPP sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain ont

été défini dans les arrêtés des 24 mai 2006, 4 septembre 2006, 19 février 2009 et 22 septembre 2011. Le dossier est composé de 3 sous-dossiers décrits dans le tableau VII :

- Dossier administratif
- Dossier scientifique
- Dossier de synthèse

Tableau VII : Liste des documents à fournir pour une demande d'avis au CPP.

Sous-dossiers	Contenu
Dossier administratif	Courrier de demande d'avis daté et signé
	Formulaire daté et signé de demande d'avis
	Document additionnel à la demande d'avis complété et supports susceptibles d'être utilisés en vue du recrutement des personnes
	Le cas échéant, copie de la ou des autorisations des lieux de recherche (article L. 1121-13 du CSP).
Dossier scientifique	Document additionnel complété
	Protocole de recherche daté avec numéro de version
	Résumé du protocole en français
	BI ou RCP si le produit a déjà une AMM en France ou en Europe. *Une synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du médicament dans la recherche doit être ajoutée si le produit est utilisé dans des conditions différentes de celles prévues par cette AMM.* Le cas échéant, autorisation donnée au promoteur d'utiliser la BI appartenant à un tiers
	Note d'information au participant à la recherche et formulaire de recueil du consentement en français
	Le cas échéant, avis d'un Comité scientifique consulté par le promoteur
	Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et de leur compatibilité avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent sauf si le lieu bénéficie de l'autorisation mentionnée à l'article L. 1121-13 du CSP
	Liste des centres investigateurs
	Curriculum vitae (CV) du ou des investigateurs (daté(s), signé(s), mentionnant le numéro d'identification CNOM/RPPS/ADELI)
	Décision de l'ANSM (article L. 1123-8 CSP), si disponible
	Copie de l'attestation d'assurance du promoteur
Dossier de synthèse	Document additionnel complété
	Résumé du protocole en français
	Note d'information et formulaire de consentement en français

Dans la majorité des CPP et dans le cas d'une soumission initiale d'un nouveau protocole, les promoteurs doivent effectuer une pré-inscription afin d'équilibrer les sessions de délibération.

Le dossier de demande d'avis est déposé sous format papier et sous format électronique. Chaque dossier doit être fourni en un certain nombre d'exemplaires (pour le format papier) : 1 pour le dossier administratif, 3 pour le dossier scientifique et 28 (en général) pour le dossier de synthèse. Ce dernier dossier est la base minimale de travail de chaque membre des 2 collèges. Le CPP rend en effet sa décision en évaluant la protection des personnes grâce au formulaire de recueil du consentement, à la note d'informations destinée aux sujets de la

recherche et à d'autres données comme les modalités du recrutement, la période d'exclusion des participants, leur indemnisation et les différents critères d'éthique.

Le **formulaire de demande d'avis** et le même que celui pour demande d'autorisation à l'ANSM ; il peut également être téléchargé sur le site Internet de la base de données EudraCT.

Le **document additionnel** est une sorte de résumé de tout le dossier de demande d'avis. Il contient la carte d'identité de l'étude avec son numéro EudraCT et son titre complet. Le promoteur doit ensuite justifier la pertinence de la recherche avec une analyse critique, rappeler l'hypothèse principale de la recherche et ses objectifs. Le document additionnel comprend également une évaluation des bénéfices et des risques de l'EC, ce qui comprend tous les risques prévisibles liés au traitement et aux procédures d'investigation de la recherche en portant une attention particulière à la douleur, l'inconfort, l'atteinte à l'intégrité physique des participants à la recherche, et les mesures visant à éviter et/ou prendre en charge les EI inattendus. Lorsque l'étude soulève de nombreuses questions de sécurité ou que le rapport bénéfices / risques est difficile à évaluer, le promoteur peut constituer un Comité de surveillance indépendant. Ce type de procédure est devenu de plus en plus courant. L'absence ou la présence de ce Comité doit également être argumentée dans le document additionnel.

Si le protocole de l'étude prévoit d'inclure des personnes dites vulnérables, une justification et une description des procédures d'information et de recueil du consentement doivent être explicitées. De façon plus générale, le nombre et les modalités de recrutement des participants à la recherche doivent être détaillées ainsi que, s'il s'agit de volontaires sains, le montant de l'indemnisation. Si les méthodes d'investigation diffèrent de la prise en charge habituelle, le document additionnel doit en faire mention. L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et l'existence d'une période d'exclusion (période pendant laquelle la personne ne peut pas participer à une autre recherche) doivent être justifiées.

De nombreux CPP exigent en plus, de recevoir les documents annexes comme le CRF, les publicités et affiches de l'étude ainsi que les échelles et/ou questionnaires qui parviendront aux sujets de la recherche et aux investigateurs.

2.5. Conseil National de l'Ordre (CNO)

Selon l'article L-4113-6 et R-4113-104 à 109 du CSP, les CNO sont chargés de contrôler les contrats entre promoteurs et investigateurs et les autres professionnels de santé, en évaluant l'adéquation des honoraires de l'investigateur avec ses missions engendrées par l'étude. Les CNO des différentes professions concernées par l'étude : l'Ordre des Médecins (CNOM), des chirurgiens-dentistes, des infirmiers et des pharmaciens, doivent être informés de l'implication de ces professionnels de santé. En général, les professionnels de santé les plus sollicités sont les médecins, en tant qu'investigateur. Les autres corps de métiers sont impliqués plus rarement. L'Ordre des pharmaciens rend un avis lorsque le protocole de l'EC prévoit des missions spécifiques aux pharmaciens : temps de conseil dédié, recueil de questionnaire, etc.

D'après l'article L.4113-6 du CSP, les membres des professions médicales ne peuvent pas recevoir d'avantages en nature ou en espèce sous quelque for que ce soit d'une façon directe ou indirecte (51). Cette disposition a été renforcée en 2011 par la loi de la Transparence (loi n° 2011-2012) (52).

Une convention permet d'attester le partenariat entre l'investigateur et le promoteur d'un EC. Il s'agit d'un contrat cadrant les droits et les responsabilités financières des intervenants dans la recherche. Les conditions sont dépendantes de chaque parti et de l'étude. La convention financière permet de fixer les modalités de rémunération des investigateurs en fonction de leurs missions définies dans le protocole (visites, examens, etc.).

Lorsqu'un médecin participe à une recherche biomédicale, il doit s'assurer que l'EC n'altérera ni la relation de confiance qui le lie à son patient, ni la poursuite des soins en cours (53). Il en va de même pour les autres professionnels de santé qui pourraient être impliqués dans une étude. Le promoteur choisit les investigateurs selon leur domaine de compétence mais également selon leur aura scientifique.

La demande d'autorisation aux Ordres des professions médicales est une démarche supplémentaire pour le promoteur. Elle s'effectue en parallèle des demandes d'autorisation à l'AC et au CPP. En fonction de la liste des professionnels, un projet doit être transmis au conseil de l'ordre départemental (médecins) ou central (pharmacien). Dans le cas d'EC courant sur plusieurs départements, c'est le CNO référent de la profession qui est saisi.

Le dossier à déposer contient :

- Le projet de convention (encore non signées),
- Le montant et les modalités de calcul de la rémunération des professionnels de santé et s'il y a lieu la nature de tous autres avantages,
- La liste nominative de tous les professionnels impliqués, renseignant leur profession, leur spécialité et le lieu d'activité professionnelle,
- Le résumé du protocole de l'EC,
- Le CRF et le(s) questionnaire(s) d'évaluation à destination du professionnel de santé et des sujets de la recherche.

Dans le cas d'un essai en milieu hospitalier, le directeur de l'hôpital doit être informé selon l'article L1123-10 du CSP (27). Si l'EC engendre des surcoûts comme la préparation de médicaments particuliers, l'utilisation d'appareils, … le promoteur verse des honoraires à l'hôpital dans le cadre d'un contrat financier, en sus de celui spécifique aux investigateurs.

2.6. Régulation des données personnelles

Un essai nécessite le recueil et l'analyse de données personnelles. En vertu de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 (article 54 – 5) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a homologué une méthodologie de référence appelée MR-001 afin de simplifier les dispositions relatives au traitement des données personnelles opérés dans le cadre des recherche biomédicales (54; 55).

L'une des principales dispositions concernent l'identification des participants à la recherche sous la forme d'un numéro d'ordre ou d'un code alphanumérique (à l'exclusion du

numéro de sécurité sociale). Les personnes se prêtant à l'EC sont à l'origine des données qui leur sont relatives et ils doivent avoir l'assurance que seules les données strictement nécessaires et pertinentes pour l'étude sont collectées (liste des données autorisées par la MR-001 en annexe 4).

Si le traitement des données suit le cadre défini par la méthodologie MR-001, il existe une procédure simplifiée. Le promoteur rédige d'après le formulaire émis par la commission un engagement de conformité à la méthodologie de référence à destination de la CNIL. Dans le cas contraire, le promoteur doit réaliser un dossier auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la CNIL (56). Il s'agit des EC dont le traitement des données personnelles laisse apparaître l'identité complète de la personne, les recherches en génétique qui ont pour objectif d'identifier des personnes et enfin des essais ayant pour objectif principal d'étudier le comportement des participants à la recherche. Les EC portant sur un médicament à usage humain sortent rarement du cadre de la procédure simplifiée.

Créé en 1994, à la suite de la loi n°94-548 modifiant la loi n° 78-17, le CCTIRS est composé 15 membres compétents en matière de recherche dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistique et nommés par arrêté conjoint des ministres charge de la recherche et de la santé (57). Ce Comité émet un avis sur la méthodologie de la recherche, le recueil des données à caractère personnel et la pertinence de celle-ci par rapport à l'objectif de la recherche. L'avis rendu permet d'éclairer la CNIL qui se prononcera en fonction (une session par mois).

Deux rapporteurs sont désignés avant la réunion du CCTIRS pour pré-évaluer les dossiers. Ils évaluent les méthodes mises en œuvre par la recherche, le schéma de l'EC et la qualité du recueil des données (notamment avec le CRF), la puissance de l'étude et le choix de la méthode statistique au regard des objectifs de l'étude. Le CCTIRS porte également une attention particulière à la confidentialité et la protection des personnes. Après la réunion, un avis est rendu, il peut être favorable, favorable sous condition ou défavorable. Dans le deuxième cas, le promoteur doit effectuer les modifications(ou justifier s'il ne les réalise pas) et soumettre un nouveau dossier jusqu'à avis favorable du Comité. Dans de rares cas, l'avis rendu est défavorable. Cela signifie, que, selon le CCTIRS, le protocole ne correspond pas aux exigences minimales d'un tel document et qu'il ne répond pas aux objectifs de la recherche.

Le dossier déposé au CCTIRS comprend le formulaire, disponible sur le site du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, le résumé du protocole de l'étude ainsi que le CRF et/ou le(s) questionnaire(s), la note d'information aux participants, le formulaire de recueil du consentement, les avis rendus par l'ANSM et le CPP s'ils sont disponibles (et celui des autres instances internationales le cas échéant) (58). Un dossier similaire doit être transmis à la CNIL avec le formulaire de demande d'autorisation de la commission.

2.7. Délais en France

L'**ANSM** rend sa décision dans un délai de 60 jours. Si l'examen du dossier d'AEC soulève des questions, celles-ci seront soulevées dans ce délai, sans arrêt de la ligne de temps. Le processus d'évaluation du dossier de demande d'AEC comprend l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire), et son évaluation technique. Toute question au promoteur est envoyée dans le délai des 60 jours et l'Agence donne un délai de quelques jours pour obtenir la réponse.

Dans tous les cas, ce processus se conclut par une autorisation implicite, une autorisation explicite ou un refus d'autorisation. Même dans le cas d'une autorisation implicite, le pilote envoie un courrier faisant état des conclusions de l'évaluation.

Dans d'assez rares cas, l'ANSM peut autoriser l'EC sous conditions. Le promoteur s'engage alors à remplir les conditions avant le début de l'EC en envoyant une attestation sur l'honneur à l'ANSM. Si le dossier soulève trop de questions ou que le promoteur ne peut pas répondre dans l'état des connaissances, l'ANSM peut conseiller au promoteur de retirer sa demande et de soumettre un nouveau dossier plus tard.

Le **CPP** se réunit approximativement tous les mois, le promoteur prévoit donc le dépôt du dossier de demande d'avis en fonction des dates de sessions (souvent communiquées sur les sites internet de chaque CPP). Le début de la procédure d'évaluation se fait à la notification de la réception du dossier complet. L'avis rendu peut être favorable ou défavorable et est rendu au terme d'une délibération en séance plénière. Le délai imparti par la législation entre la recevabilité du dossier et la décision du Comité après première lecture du dossier est de 35 jours et est porté à 60 jours en cas de questions ou de modifications à apporter sur différents points du dossier, avec arrêt de la ligne de temps à chaque tour de questions / réponses jusqu'à la réception de la réponse du promoteur. Le promoteur ne peut assister à une séance sans la présence de l'investigateur principal, cela se fait en général lors de l'évaluation des réponses aux questions (c'est-à-dire pas pendant la première lecture du dossier).

La notification de l'avis est envoyée au promoteur par le président du CPP. Il comporte la liste des documents sur lesquels se porte l'avis ainsi que les mentions légales appuyant la légitimité du Comité (27). L'avis favorable du CPP a une durée de validité de 1 an ; si aucun participant n'a été inclus dans ce délai, l'avis devient caduc, sauf dérogation accordée par le Comité.

Si les délais légaux ne sont pas respectés (35 jours pour une première lecture ou 60 jours en cas de questions et/ou modifications), l'avis rendu est défavorable par défaut. Dans le cas d'un avis défavorable, la notification est diffusée aux autres CPP. Le promoteur dispose de 15 jours à la suite de la notification pour saisir le ministre chargé de la santé d'une demande de réexamen de son projet par un CPP d'une autre inter-région (désigné par tirage au sort). Cette demande se fait en accord avec les dispositions de l'article R 1123-20 du CSP et s'accompagne de l'avis défavorable du premier CPP (27). Un seul recours est possible. Le nouveau CPP instruit le dossier comme un dossier normal. L'ANSM doit être informée de cette procédure d'appel.

Les **CNO** valident les dossiers de convention sous une moyenne de 2 semaines. Ce délai est très variable puisqu'il dépend directement de la quantité de demandes reçues par l'Ordre. Après délibération, un avis est rendu dans un délai légal de 2 mois après accusé de réception du projet. Les dossiers sont adressés aux rapporteurs au fur et à mesure de leur réception par le secrétariat et examinés, après avis des rapporteurs, en réunion plénière.

Un avis peut être favorable ou défavorable. Dans le premier cas, il est implicite et aucune confirmation écrite ne peut être exigée par le promoteur. Dans le second cas, un courrier est envoyé au promoteur. Il est alors à sa charge de prévenir les différents personnels de santé.

Une demande urgente peut être émise par le promoteur. Si l'Ordre estime l'état d'urgence justifié, l'attente avant avis est alors de 3 semaines à compter de la réception du projet. Cette procédure reste exceptionnelle et est en général motivée par des raisons de santé publique.

Si le traitement des données prévu par le protocole de la recherche est conforme à la méthodologie MR-001, le promoteur adresse un engagement de conformité à la **CNIL**. Il n'y a donc pas de délai. Dans le cas contraire, le promoteur doit obtenir l'avis favorable du CCTIRS pour ensuite, avoir l'autorisation de la CNIL.

Le **CCTIRS** se réunit tous les mois et l'avis est rendu en commission plénière. L'avis est notifié au promoteur et à l'investigateur coordinateur après1 mois à compter de la date de réception du dossier complet. Ce délai n'est pas une disposition légale, mais un engagement. Un retard survient souvent pendant la période estivale ou lors d'un afflux brutal du nombre de dossiers.

La **CNIL** ne délivre pas d'autorisation si le CCTIRS n'a pas rendu son avis. Bien que sans notification au-delà d'1 mois, l'avis soit réputé favorable, il est conseillé au promoteur de faire une demande d'autorisation à la CNIL qu'une fois l'avis reçu. En effet, sans celui-ci, la CNIL ralentit en général la procédure au cas où le CCTIRS demanderait des modifications ou des compléments au dossier. L'autorisation ou non de la CNIL est obtenue dans un délai de 2 mois ; en pratique ce délai est supérieur et peut atteindre plus de 6 mois.

2.8. Bilan

Avant le début d'une recherche portant sur un médicament à usage humain, le promoteur ou son représentant doit obtenir un avis favorable du CPP, une autorisation de l'ANSM. Ces 2 conditions au démarrage de l'EC sont indépendantes et cumulatives. Le promoteur doit de plus recevoir un avis favorable du CNOM et si nécessaire des autres CNO. Il doit également s'engager sur le traitement des données en accord avec la méthode de référence MR-001.

Le promoteur réalise toutes les procédures en même temps pour réaliser la première visite du premier participant à la recherche au plus vite. Une fois tous les documents approuvés, un dossier est constitué à destination des investigateurs et des pharmacies à usage intérieur le cas échéant. Revus lors des différents audits qualité de l'EC, ce dossier regroupe toutes les informations à jour de l'étude.

Le tableau VIII retrace les différents prérequis réglementaires au lancement d'un EC en France.

Tableau VIII : Bilan des procédures réglementaires avant le démarrage d'un EC portant sur un médicament à usage humain en France.

Instances	Caractère	Délai maximum avant autorisation / avis
ANSM	Autorisation obligatoire	60 jours
CPP	Avis favorable obligatoire	60 jours
CNO	Avis obligatoire	2 mois
CCTIRS/CNIL	Engagement de conformité à la MR-001 (CNIL)	-
	Avis du CCTIRS Autorisation de la CNIL	1 mois + 2 mois

3. Lancement réglementaire d'un essai clinique au Royaume-Uni

3.1. Législation au Royaume-Uni

Le gouvernement du Royaume-Uni confirme régulièrement son engagement dans la santé et la recherche (dernier engagement en date grâce à un plan 2010-2015). Pour cela, le ministère de la santé se repose sur le *National Institute for Health Research* (NIHR) et le *National Health Services* (NHS). Créé en 2006, le NIHR a pour principal mission d'améliorer la santé et le bien-être de la population du Royaume-Uni au travers de la recherche (59). Pour cela, le NIHR met tout en œuvre grâce aux NHS pour attirer, aider au développement et retenir les meilleurs chercheurs et investigateurs afin de réaliser les meilleurs EC et ainsi permettre à tous les patients d'accéder aux meilleurs traitements. Afin de facilité les EC, le NIHR a par exemple mis en place en 2004 un site appelé *Clinical Trials Toolkit* pour aider les promoteurs à mettre en place un EC (60). Ce site regroupe les différentes législations et les exigences des différentes instances responsables de la recherché Clinique au Royaume-Uni.

Le NIHR est organisé sur 4 piliers reposant sur les patients, les fondations de la NHS et les universités (59; 61). On retrouve ainsi :

- Les infrastructures, regroupant le réseau de la recherche clinique appelé *NIHR Clinical Research Network* (NIHR CRN) et les centres et unités permettant un accès plus rapide aux EC,
- Les facultés regroupant les investigateurs et associés faisant vivre la recherche,
- Les commissions et fondations pour la recherche permettant le financement des écoles et des différents programmes,
- Les systèmes permettant de gérer la recherche de manière la plus simple possible.

Au Royaume-Uni, les EC sont réglementés par la loi SI 1031 de 2004, intitulée *The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations*, c'est-à-dire Réglementation des médicaments à usage humain (EC). Cette loi implémente la Directive Européenne 2001/20/CE (62). D'après cette Directive, tout EC portant sur un médicament à usage humain requiert une autorisation délivrée par l'autorité compétente, la *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) et par un Comité d'Éthique, *Research Ethics Committee* (REC).

Cette loi a été amendée en 2006 (*Amendment Regulations* 2006 - SI 2006/1928), principalement dans le but d'implémenter la Directive Européenne 2005/28/CE concernant les BPC (63). La même année, un second amendement (SI 2006/2984) est publié, informant des dispositions relatives à l'inclusion de personnes vulnérables notamment l'inclusion d'adultes handicapés dans un EC lors de situations d'urgence. En 2008, la loi est une nouvelle fois amendée (SI 2008/941) pour préciser les EC impliquant des mineurs dans des situations d'urgence, notamment l'usage des médicaments et la collecte d'échantillons sanguins.

La loi SI 2004/1031 et les amendements relatifs de 2006 et 2008 traitent des EC en 9 parties :

- Partie 1 : Dispositions générales,
- Partie 2 : *Ethics Committees* / Comité d'Éthique visant à détailler leurs missions et leur composition
- Partie 3 : *Authorisation for clinical trials and Ethics Committee opinion* / autorisation des EC et avis du Comité d'Éthique, partie détaillant les différentes procédures de demande d'autorisation,
- Partie 4 : *Good clinical practice and the conduct of clinical trials* / BPC et réalisation de l'EC, informant des différents point relatifs aux BPC, aux mesures de sécurité et à la fin prématurée ou prévue d'un EC,
- Partie 5 : Pharmacovigilance, détaillant les procédures de notifications des EI et EIGI, les différents rapports de sécurité ainsi que les instructions en cas d'essais réalisés dans un pays européen tiers,
- Partie 6 : *Manufacture and importation of investigational médicinal products* / Fabrication et importation des IMP, précisant les autorisations requises et l'exemption de fournir ces pièces justificatives dans le cas d'hôpitaux et de centres de soins agréés. Cette partie visa aussi à définir la liste des personnes qualifiées pour fabriquer et importer les IMP,
- Partie 7 : *Labelling of investigational medicinal products* / Étiquetage des IMP,
- Partie 8 : Applications et dispositions liées, correspondant aux cas de non-respect de la loi,
- Partie 9: Autres dispositions.

3.2. Organisation de la recherche clinique

L'*UK Clinical Research Collaboration* (UKCRC) lie le NHS, les promoteurs, l'industrie, les corps réglementaires, les universités, les groupes de patients et la recherche académique dans le but d'améliorer la qualité des EC (64). L'UKCRC a ainsi mis en place un puissant réseau de recherche clinique appelé l'*UK Clinical Research Network* (UKCRN) qui regroupe :

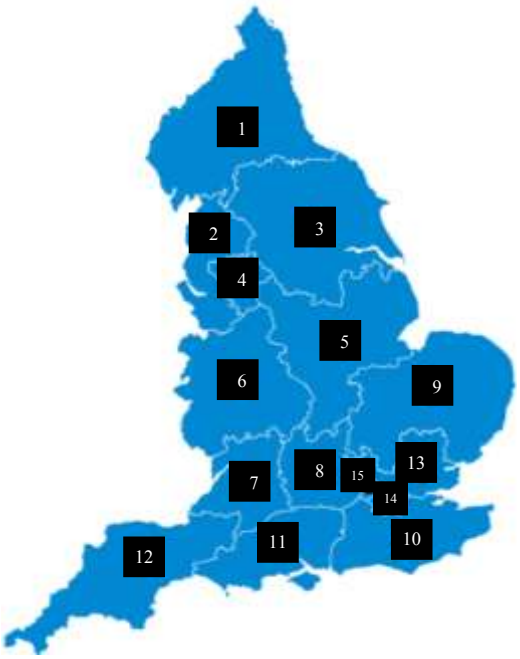
- Le *NIHR Clinical Research Network* (NIHR CRN) anglais,
- Le *Northern Ireland Clinical Research Network* (NICRN) d'Irlande du Nord,
- Le *Scotland Clinical Research Network* (SCRN) d'Ecosse,
- Le *Clinical Research Collaboration Cymru* (CRC Cymru) gallois.

Grâce aux réseaux très spécialisés, l'UKCRC aide les promoteurs à évaluer la faisabilité d'un EC. Il permet de mettre en relation des investigateurs ou des centres de recherche fortement impliqués avec les promoteurs, qu'ils soient institutionnels ou industriels.

En Angleterre, le NIHR dispose d'équipes dédiées à la simplification de l'accès aux services de soins pour les industriels et ainsi promouvoir la recherche thérapeutique (65). Regroupées au sein du *NIHR Office for Clinical Research Infrastructure* (NOCRI), elles développent des centres de recherche. Ceux-ci travaillent en étroite collaboration avec les industriels et sont particulièrement dédiés aux EC portant sur les médicaments notamment les essais de phase I, les diagnostics et les nouvelles technologies médicales. Le NOCRI assure

aussi un réseau d'investigateurs : le NIHR CRN, permettant aux promoteurs d'accéder aux meilleurs experts.

Le **NIHR CRN** est organisé en 15 réseaux locaux à travers l'Angleterre autour de 30 disciplines (figure 6).



1. North East and North Cumbria
2. North West Coast
3. Yorkshire and Humber
4. Greater Manchester
5. East Midlands
6. West Midlands
7. West of England
8. Thames Valley and South Midlands
9. Eastern
10. Kent, Surrey and Sussex
11. Wessex
12. South West Peninsula
13. North Thames
14. South London
15. North West London

Figure 6 : Réseaux locaux du NIHR CRN en Angleterre (65).

En Irlande du Nord, la *Health and Social Care* (HSC équivalent du NHS en Irlande du Nord) a mis en place le **NICRN**. Coordonnés au sein de l'hôpital royal de Belfast, ce réseau s'intéresse à 9 disciplines : système cardiovasculaire, pédiatrie, soins intensifs, maladies dégénératives, diabète, soins quotidiens, système respiratoire, accidents vasculaires cérébraux et ophtalmologie. Ces aires d'intérêt ont été définies par la proportion élevée de patients souffrant de ces affections ou par une fragilité idoine de certaines populations en Irlande du Nord.

En tant que membre de l'UKCRC, le gouvernement écossais a mis en place le **SCRN** autour de 7 sujets d'intérêt : l'oncologie, les maladies dégénératives, le diabète, les maladies infantiles, les accidents vasculaires-cérébraux et les soins quotidiens. Avec pour principal fonction d'améliorer la qualité des EC, l'Écosse dispose également d'un fond générique pour financer des recherches touchant à d'autres aires thérapeutiques.

Le ministère de la santé gallois a développé le CRC Cymru au sein de l'UKCRN. Il s'agit d'un réseau puissant mettant en collaboration :

- 9 réseaux multidisciplinaires,
- Des groupes de supports techniques et de travail sur les infrastructures (aide à la traduction en gallois, méthodologie de recherche, instructions locales, …),
- Des unités d'EC regroupant des spécialistes de la gestion des études cliniques, des données, en médecine translationnelle, etc.,

- 1 centre de coordination basé à Cardiff qui coordonne les différentes activités et fait le lien avec les promoteurs.

Les missions du CRC Cymru sont de fournir une infrastructure adaptée et dédiée aux EC afin d'en améliorer la qualité et la quantité, d'aider à la coordination et à l'intégration des EC au sein du système de santé. Le but est également d'augmenter les taux d'inclusions et la vitesse de la recherche biomédicale au Pays de Galles.

3.3. *Integrated Research Application System* (IRAS)

La *Health Research Authority* (HRA) du Royaume-Uni a mis en place un portail internet permettant d'effectuer toutes les demandes d'autorisation et d'avis aux différentes instances de santé du Royaume-Uni en une seule fois (demande initiale et modifications substantielles) (66; 67; 68). Cet outil appelé IRAS est accessible par la simple création d'un compte d'utilisateur. IRAS permet aux chefs de projets de gérer l'aspect réglementaire de plusieurs études cliniques en même temps (l'interface est présentée dans l'annexe 5). Tout personnel de santé peut avoir accès à IRAS, incluant tous les investigateurs et toutes personnes faisant l'objet d'une délégation de responsabilité pour effectuer les demandes d'autorisation.

Figure 7 : IRAS et les différents instances participantes (67).

IRAS, puis de gauche à droite et de haut en bas : The Academy of Medical Sciences, Administration of Radioactive Substances Advisory Committee, Cancer Research UK, Chief Scientist Office, Department of Health, HSC, NHS-HRA, Human Tissue Authority, MRC, Medical School Council, MHRA, MHS-NIHR, Ministry of Justice, NHS R&D, NIGB, Social care institute for excellence, UKCRC, UKCRN, Wellcome trust, Welsh assembly Government.

Les différents Comités de revues concernés par le système IRAS sont (figure 7) :

- *Administration of Radioactive Substances Advisory Committee* (ARSAC),
- *Gene Therapy Advisory Committee* (GTAC),
- MHRA,
- *Ministry of Justice*, le ministère de la justice,
- NHS / HSC R&D offices,
- NRES/ NHS / HSC *Research Ethics Committees*,
- *National Information Governance Board* (NIGB) avec depuis avril 2013, le *Confidentiality Advisory Group* (CAG),
- *National Social Care Research Ethics Committee.*

Les formulaires sont gérés par projet de recherche et un système de filtre permet d'éviter la saisie multiple des informations destinées à des instances différentes. L'ensemble des données est édité sur un formulaire de base et IRAS les dupliquent automatiquement et spécifiquement dans les différents formulaires qui nécessitent ces informations en vue de la demande d'autorisation ou d'avis auprès des différentes autorités : la MHRA, les Comités d'Éthique (*Research Ethics Committee, Gene Therapy Advisory Committee*, …), la NHS R&D. Chaque étude possède en plus, un cadre qui lui est propre, ce qui nécessite le renseignement de données variées, par exemple celles relatives à l'utilisation d'appareil de radiographie et à l'exposition aux radiations ionisantes des sujets de la recherche.

La plate-forme IRAS propose ainsi un formulaire de demande d'AEC très élaboré. Il est divisé en 3 parties qui se déroulent selon l'étude. Le tableau IX détaille les différentes parties du formulaire.

Tableau IX : Détail des différentes parties du formulaire de demande d'AEC à compléter sur IRAS.

Sous-dossiers	Contenu
Partie A *Core study information* Dossier administratif	Détails administratifs
	Résumé de la recherche
	But et forme de la recherche
	Risques et questions éthiques
	Déroulé de la recherche, risques et bénéfices
	Recrutement et consentement éclairé
	Confidentialité
	Publication et diffusion
	Revue scientifique et statistique
	Management de la recherche
Partie B *Additionnal information* Informations additionnelles	Produits
	Dispositifs médicaux
	Radiations ionisantes
	Utilisation d'échantillons existants
	Utilisation de nouveaux échantillons
	Adultes dans l'incapacité de donner leur consentement
	Enfants
	Information sur la gestion des données (*National Information Governance Board for Health and Social Care* / NIGB)
	Sécurité
	Information pour *le National Offender Management Service* (NOMS) dans le cas d'étude sur des prisonniers
Partie C *Research sites and investigators* Sites de recherche et investigateurs	Liste des sites de recherche
	Liste des investigateurs
Part D *Declarations* Déclarations sur l'honneur	Déclarations sur l'honneur de conduire l'EC dans le respect des participants et de la réglementation en vigueur Investigateur coordinateur, promoteur superviseur académique et tout autre responsable directement lié à l'étude

Chaque ajout de site faisant partie du NHS dans la partie C permet de créé un formulaire pour la demande d'approbation par le NHS. Appelé *Site Specific Information form* ou *SSI form* (formulaire SSI), il retrace toutes les informations relatives aux sites de recherche (cf. §4.6). Si les sites de recherche ne font pas partie du NHS, IRAS propose un autre formulaire appelé le *non-NHS Site Specific Information form* ou *non-NHS SSI form* (formulaire SSI non-NHS).

Chaque acteur de la recherche peut signer les documents par le biais d'un transfert de projet sur le compte IRAS des personnes signataires concernées. Lorsque les formulaires sont complétés, le système propose à l'administrateur de l'essai de charger tous les documents de l'étude puis de les compiler pour faire la demande d'AEC effective auprès des différentes instances.

3.4. *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)

3.4.1. Généralités

La MHRA est organisée en différents groupes d'experts. La *Licensing Division for Medicines* (Département d'autorisation des médicaments) s'occupe d'autoriser les essais thérapeutiques au travers de *la Clinical Trial Unit* (Unité EC - CTU), qui les suit jusqu'à la fin de la recherche grâce aux différents rapports dont celui de fin d'étude. Une unité de validation appelée *Information Processing Unit*, vérifie grâce au courrier de demande d'AEC que la demande d'AEC est recevable. Cette unité permet d'éviter d'évaluer des dossiers incomplets.

Pour certains essais, la MHRA demande avant autorisation l'avis de la *Commission on Human Medicines* (CHM), dédiée aux médicaments à usage humain. Une de ses groupes d'experts, *Expert Advisory Group* (EAG), traite spécifiquement des EC : la *Clinical Trials, Biologicals and Vaccines Expert Advisory Group of the Commission on Human Medicines* (groupe d'experts de la CHM traitant des EC, des biologiques et des vaccins). Dans le cas de ces EC, le promoteur doit contacter l'Agence britannique avant de soumettre le dossier de demande d'autorisation et préparer toutes les données qui pourront être nécessaire au rendu de l'avis. Pour se faire, le promoteur envoie un résumé permettant d'identifier la nature du composé, sa cible, son mécanisme d'action et le rationnel des modèles animaux. Une session est alors organisée avec la CHM afin de discuter de l'EC concerné. Outre l'envoi de la BI, du protocole, de l'autorisation de fabrication et des certificats de suivi des BPF, le promoteur peut y présenter toutes les données qu'ils jugent appropriées pour sa demande d'avis.

Tous les essais de premier administration chez l'Homme (ou *First In Human* –FIH) rentrent dans la catégorie des EC devant être au préalable examinée par la CHM. De manière générale c'est l'évaluation des risques et la stratégie de management de ces risques qui définit la nécessité de consulter l'EAG. La CHM a émis des recommandations sur ces sujets afin d'aider les promoteurs dans l'élaboration d'un FIH portant sur des produits expérimentaux (ME aussi appelés *Investigational Medicinal Products* –IMP) (47).

Un intérêt tout particulier est porté aux essais portant sur un ME lorsque :

- Le mode d'action implique une cible aux effets pléiotropiques,
- Son action agoniste peut ne pas être contrôlée par des mécanismes physiologiques de rétrocontrôle,
- La stimulation du système immunitaire est mal caractérisée,
- Sa structure est innovante,
- Le niveau d'expression et la fonction biologique de la cible diffèrent entre les individus sains et malades,
- La cible est encore méconnue (structure, distribution, spécificité, régulation, niveau d'expression, …),
- Le mécanisme d'action est spécifique de l'espèce ou les données sur l'animal ne soient pas prédictives de son action chez les humains

Pour le dépôt d'un dossier de demande d'AEC, la MHRA exige qu'une somme lui soit versée. Le montant de cette taxe est dépendant du type de dossier (tableau X). Une preuve du paiement doit être incluse au dossier et son absence constitue un motif de non-recevabilité. Aucun frais n'est nécessaire dans le cas de soumissions pour simple notification à la MHRA.

Tableau X : Frais de dossier (à compter du 1er avril 2013).

Type de soumission	Frais de dossier
Soumission avec IMPD	£ 3 400
Soumission sans IMPD	£ 250
Modifications substantielles	£ 250
Notification de phase IV	£ 0

3.4.2. Soumission initiale : *initial clinical trial application*

La MHRA s'appuie sur le document européen CT-1, véritable référence pour l'élaboration du dossier de demande d'AEC (33). Elle a édité un guide contenant toutes les informations logistiques directement relative au dépôt des dossiers. Les soumissions ne se font que par voie électronique sur disque avec un fichier .pdf pour chaque document.

Comme expliqué précédemment le promoteur effectue la demande grâce au système IRAS qui centralise toutes les informations dans un formulaire spécifique à la MHRA. Celui-ci est en réalité une copie de l'application EudraCT. IRAS peut ainsi générer le FAEC sous les 2 formats électroniques obligatoires (.pdf et .xml). Comme l'exige la Directive 2001/20/CE, les informations obtenues sont ensuite retranscrites dans la base de données européenne EudraCT.

Une fois le FAEC complété, le promoteur y joint les pièces justificatives suivantes :

- Le courrier de demande d'autorisation,
- Le protocole de l'étude,
- Le *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD),
- Le cas échéant, le *Non-investigational Medicinal Product Dossier* (NMPD)
- Les documents spécifiques à l'étude,
- Le justificatif de paiement des droits à la demande d'AEC.

Le **courrier de demande d'AEC** présente brièvement l'objet de la demande notamment en caractérisant le type d'autorisation auquel l'EC est soumis. La preuve de paiement des taxes relatives à la soumission d'une étude auprès de l'Agence doit y être mentionnée. Dans le cas d'EC de phase I, le promoteur doit également préciser dans ce document si l'étude en question fait l'objet d'un procédé de soumission accéléré.

Le **protocole** et la **BI** constituent les 2 pièces maitresse du dossier d'AEC. Dans le cas d'un protocole incluant des sous-études, celles-ci doivent être détaillées et incluses dans le dossier de demande d'AEC. Conformément aux BPC, le promoteur soumet le protocole dans sa dernière version ainsi que la définition de la fin de l'étude. La MHRA porte une attention particulière à 3 points majeurs de sécurité de la population de l'étude.

- Le premier concerne le **plan de management des risques** ; celui-ci doit être détaillé dans le protocole d'après l'article 3.2 de la Directive Européenne sur les EC (5).
- L'autre point d'intérêt est la **justification des inclusions des participants** à un EC selon leur sexe et leur capacité à procréer ; le protocole doit prévoir de façon très claire des systèmes contraceptifs adaptés à la population de l'étude.
- Enfin, les **effets du ME sur l'allongement de l'intervalle QT** doivent être renseignés. Des critères d'inclusion / exclusion spécifiques, un suivi approprié et des critères d'arrêt de l'étude doivent être prévus par le protocole.

La MHRA a édité des guides faisant spécifiquement référence à chacun de ces points.

L'IMPD et si nécessaire, le NMPD, sont ajoutés au dossier de demande d'AEC à la MHRA, d'après les spécifications de la CE (69). Ils sont respectivement l'équivalent du DME et du DMNE.

L'**IMPD** est un dossier obligatoire fournissant toutes les informations nécessaires sur le ou les ME. Il peut être présenté sous une forme simplifiée dans certains cas.

La BI fournit la majeur partie des informations nécessaires à la constitution de l'IMPD, de même que le RCP si le médicament possède une AMM dans un pays européen (avec une utilisation lors de l'EC conforme aux indications de l'AMM). Dans le cas d'un produit employé en dehors des indications de l'AMM, un résumé de données pertinentes doit être joint au RCP. Dans ce dernier cas, il peut s'agit d'une BI en sus du RCP ou de données directement inclues dans le protocole. Dans tous les cas, ces documents constituent une référence permettant d'évaluer le caractère attendu ou non des évènements indésirables.

Au sein de l'IMPD, la MHRA se focalise beaucoup sur l'analyse du médicament. Le rapport complet de la validation des méthodes analytiques n'est pas nécessaire mais un résumé des résultats est exigé, ainsi que les données d'analyse d'un lot du ME. Le nombre de lot validé doit correspondre au nombre de compagnies listées comme fabricantes (entités légales). Les sites de production doivent être certifiés par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et une preuve de cette certification doit être transmise à l'Agence avec les autorisations des importateurs et les attestations de contrôle qualité selon les BPF.

Les données de stabilité doivent également être fournies sous forme d'un résumé. Afin de s'assurer que les ME suivent les spécifications au moment de l'étude, une réévaluation appelée *retest period* est programmée d'après les données de stabilité afin de vérifier la

conformité du ME aux spécifications décrites après un certaine période. En cas de non-conformité, un amendement peut-être nécessaire pour allonger la période de nouveaux tests. Dans le cas de produits biologiques (*e.g.* anticorps) ou issus des biotechnologies comme les antibiotiques, les promoteurs préfèrent en général mentionner une durée de conservation.

L'étiquetage fait partie du dossier de demande d'AEC (33). Si le promoteur estime que tout ou partie des médicaments employés pour la durée de l'étude n'a pas besoin d'un étiquetage spécifique, il doit fournir une justification en accord avec la loi SI 2004/1031 (62).

Si le promoteur a consulté un avis scientifique auprès d'une autre AC, il doit fournir un résumé de l'avis scientifique (si disponible). De même, la décision de l'EMA pour un avis scientifique sur un EC répondant à un Plan d'Investigation Pédiatrique et l'avis du Comité Pédiatrique doivent être joints au dossier.

3.5. *Research Ethics Commitee* (REC)

3.5.1. Généralités

Toute recherche médicale impliquant des individus au Royaume-Uni, que cela soit dans le secteur privé ou au sein du NHS (secteur public), doit être approuvée par un Comité d'Éthique indépendant : *Research Ethics Committee* (REC) (70). Les REC ont pour mission de protéger les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants à la recherche, indépendamment du sponsor de l'EC, des personnes le finançant et des investigateurs. Ils évaluent les dossiers de demande d'autorisation et donnent un avis à propos de l'inclusion des participants.

En raison de quelques alertes publiques entre 1950 et 1960, plus de 200 Comités d'Éthique locaux se sont développés partout au Royaume-Uni afin de localement répondre aux questions sur les EC (71; 72). Le NHS met réellement en place les REC en 1991, suite à la publication des instructions du *UK Health Department* (Ministère de la Santé du Royaume-Uni), connue sous le nom *The Red Book* (73). Cependant, face à la multiplicité des dossiers de demande d'AEC auprès des REC (1 dossier par site d'investigation), le Ministère de la Santé met en place des REC multicentriques en 1997 (74). Chacun était responsable d'une région et examinait les demandes d'autorisation de plusieurs sites. Cette volonté de standardiser a été assez mal accueillie par les REC locaux qui souvent refusaient les EC autorisés par les REC multicentriques. En 2000, afin de palier à ces tensions, le Ministère de la Santé britannique a créé le *Central Office for Research Ethics Committees*, un nouvel organisme responsable de la coordination de tous les RECS.

La publication des dispositions gouvernementales en 2001 sous la forme des *Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committees* (GAfREC) permet de continuer le processus de standardisation des procédures relatives à l'éthique dans la recherche biomédicale. Il faut cependant attendre 2004 pour que le Royaume-Uni implémente des procédures opératoires standards conférant un pouvoir de décision national aux REC. Le gouvernement profite de la loi pour les médicaments à usage humain (SI 2004/1031) pour réorganiser définitivement les REC en mettant en place le *United Kingdom Ethics Committee Authority* (UKECA) (62). Cette autorité regroupe le Secrétaire d'État à la Santé, l'Assemblée

Nationale du Pays de Galles, les Ministères Écossais ainsi que le Ministère de la Santé anglais. Elle valide toutes les procédures opératoires standards concernant l'évaluation des EC par les REC. De plus, l'UKECA attribue un domaine d'expertise aux différents REC en fonction des professionnels de santé y siégeant et de leurs compétences spécifiques (EC portant sur un médicament à usage humain, des dispositifs médicaux, etc.) (75).

Le Royaume-Uni regroupant 4 territoires, chacun possède un service régional d'éthique rapportant au département du Ministère de la Santé correspondant (tableau XI). Aujourd'hui et depuis 2007, le *National Research Ethics Service* (NRES) regroupe le *Central Office for Research Ethics Committees* ainsi que tous les REC anglais (76). Le NRES exécute cependant beaucoup d'actions au nom des 3 autres services régionaux afin de mieux centraliser les services d'éthique au sein du Royaume-Uni. Dans ces cas, le NRES rapporte directement au Ministère de la Santé du Royaume-Uni.

Tableau XI : Services nationaux d'éthique et département ministériel correspondant.

Pays	Service Régional	Sous la responsabilité
Angleterre	*National Research Ethics Service (NRES)*	*Department of Health*
Pays de Galles	*Office for Research Ethics Committees for Wales*	*Department for Health and Social Services*
Ecosse	*Chief Scientist Office*	*Scottish Government Health Directorates*
Irlande du Nord	*Office for Research Ethics Committees Northern Ireland*	*Department of Health, Social Services and Public Safety*

Afin de finir d'harmoniser toutes les pratiques, le NRES a publié une version harmonisée des GAfREC en 2011 (77). La même année, la HRA devient l'autorité responsable du NRES pour le NHS et agit au travers de l'UKECA.

En pratique, le *Central Office for Research Ethics Committees* reprend les rôles de l'UKECA et a développé des REC régionaux qui coordonnent les RECS locaux. Cela conduit à un système fonctionnant sur 2 types de Comités : les « reconnus » et les « autorisés » (71).

- Les REC reconnus évaluent les demandes d'AEC (seuls RECS pris en compte pour le reste de ce travail) :
  - Type 1 : EC de phase I portant sur des volontaires sains,
  - Type 2 : EC hors type 1 ayant lieu dans un seul site (REC correspondant),
  - Type 3 : EC hors type 1 ayant lieu sur plusieurs sites au UK.
- Les REC autorisés évaluent quant à eux, les projets hors EC et ceux sur des prisonniers, localisés sur un seul site.

Le Royaume-Uni compte 90 REC dont 7 au Pays de Galles, 9 en Écosse et 2 en Irlande du Nord. Ils sont souvent basés dans les hôpitaux locaux et constitué de professionnels de santé, de patients, d'avocats et de membres du public n'ayant aucun lien avec le milieu médical (76).

Chaque REC est constitué d'au moins 18 membres dont 6 sont « non-initiés » (*lay person* – personne n'ayant pas d'intérêt professionnel dans la recherche et n'étant pas

enregistrée comme professionnel de santé). Les Comités sont ainsi censés représenter la vision éthique de la société. Les sessions ne se tiennent que s'il est présent un minimum de 7 membres, incluant le président du Comité, au moins un membre du Comité expert et au moins un membre « non-initié » du Comité (77). Le président du Comité est nommé parmi les membres du REC par l'autorité correspondante (par exemple le NRES en Angleterre). Les membres ont un mandat n'excédant pas 5 ans, renouvelable une fois au sein d'un même REC et pouvant être reconduit après 2 ans d'arrêt. Chaque membre peut appartenir à 2 Comités différents et possède un suppléant afin de permettre au REC d'exercer son devoir et pour minimiser les conséquences des absences (n'excédant pas un tiers de toutes les séances).

Dans le cas d'un projet d'étude très spécifique, le REC peut demander l'avis d'experts. Ceux-ci ne prennent pas part aux décisions et ne votent pas. Il arrive que le REC délègue ses fonctions à un sous-Comité d'Éthique, notamment lorsqu'il s'agit :

- D'une recherche jugée comme ne possédant aucun caractère éthique,
- D'un supplément d'informations pour un dossier déjà évalué par le Comité principal,
- De l'évaluation d'une modification substantielle,
- Des rapports annuels de progression des EC.

Dans le cas d'étude portant sur une thérapie génique, le promoteur se réfère au GTAC (*Gene Therapy Advisory Committee*) (62) qui fonctionne comme les autres REC mais à une échelle nationale.

3.5.2. Soumission initiale pour une demande d'avis

Comme pour une demande d'autorisation auprès de la MHRA, les promoteurs doivent utiliser le système unique IRAS pour éditer le dossier de demande d'avis à destination du REC. La liste des pièces justificatives à ajouter au formulaire de demande d'avis au REC, appelé *REC form*, est explicitée dans le tableau XII.

Une attention particulière est portée à la note d'informations pour les participants à la recherche. Le REC évalue la clarté et la justesse des explications concernant le pourquoi de l'EC, la population concernée, le traitement de l'étude, le type de recherche et les risques encourus par le participant. Le NRES a édité des instructions concernant le formulaire de recueil du consentement et la note d'information au sujet de la recherche (78). Ces recommandations détaillent les différentes parties des documents ainsi que le format le plus adéquat à la compréhension. Avant de les soumettre pour avis au REC, le promoteur peut les faire relire par des groupes de travail constitués de personnes non-initiées. Ceux-ci conseillent le responsable de la recherche et permet d'éviter les demandes de modifications de la part du REC.

Tableau XII : Liste des pièces justificatives à fournir au REC (67).

Pièces justificatives	Caractère
Courrier de demande d'avis	Conseillé
Protocole de la recherche	Obligatoire
BI / IMPD	Si jugé nécessaire
RCP	Si jugé nécessaire
CV de l'investigateur coordinateur	Obligatoire
Note d'information au participant de l'étude	Obligatoire
Formulaire de recueil du consentement	Obligatoire
Lettre d'invitation à participer à l'étude destinée aux volontaires sains et patients	Le cas échéant
Notes et lettres d'information destinées aux médecins et aux associés	Le cas échéant
Justificatif d'assurance du sponsor et d'indemnisation des investigateurs (si promoteurs non institutionnels)	Obligatoire
Lettre du promoteur	Le cas échéant
Lettre du statisticien	Le cas échéant
Rapport d'autres Comités d'Éthique ou de Comités scientifiques	Le cas échéant
Résumé de l'étude et schéma bilan du déroulé de l'étude en termes non techniques	Le cas échéant
Conclusions d'un Comité de revue des données	Le cas échéant
Agenda de l'étude et carte destiné au participant	Le cas échéant
Questionnaire(s) validés	Le cas échéant
Questionnaires(s) non-validé(s)	Le cas échéant
Copies des matériels publicitaires destinés aux participants à la recherche	Le cas échéant

3.6. *National Health Service* (NHS)

Au Royaume-Uni, les EC sont majoritairement menés au sein du NHS (ou de la HSC en Irlande du Nord[2]). Pour bénéficier de cette structure, le promoteur doit demander une permission appelée *NHS R&D Permission* auprès du NHS (ou NHS R&D). Sans une approbation écrite (*permission letter*), l'investigateur n'est ni assuré, ni indemnisé pour son activité de recherche. Depuis le 1er Novembre 2013, l'avis du NHS R&D est en réalité rendu par le REC même dans le cas d'infrastructure ne dépendant pas du NHS (on parle alors de *Site-Specific Assessment*).

Le dossier est beaucoup plus simple à constituer que pour les 2 instances précédentes. Le promoteur doit remplir sur la plate-forme IRAS 2 formulaires :

- Le *Research and Development form* (*R&D form* - formulaire R&D) renseignant le NHS sur les généralités de l'étude, regroupant les informations contenues dans les parties A, B et C du système IRAS.
- Le *Site-Specific Information form* (*SSI-form* – formulaire SSI). Un SSI-form est nécessaire pour chaque site de l'étude.

Ce dernier formulaire ne peut pas être créé tant que la partie C du formulaire IRAS n'est pas complétée. Il regroupe toutes les informations relatives aux sites de recherche notamment le nom et la qualité des investigateurs et de tous les autres personnels liés à la recherche :

[2] Pour simplifier, la HSC d'Irlande du Nord sera apparentée au NHS dans ce travail lorsqu'il n'y a pas de procédures distinctes.

assistant de recherche clinique, pharmacien, infirmier, ... Le formulaire SSI est en général rédigé en étroite collaboration entre le promoteur et l'équipe de l'investigateur, puisque le niveau de détail demandé est assez important.

Le tableau XIII présente les différentes pièces qui doivent être jointes aux 2 formulaires pour constituer le dossier de demande de permission au NHS R&D.

Tableau XIII : Pièces à joindre aux formulaires du R&D et au formulaire SSI (67).

Sous-dossiers	Contenu
Informations générale sur le projet	Formulaire R&D signé (.pdf et .xml)
	Protocole de la recherche
	Note d'information au participant de l'étude
	Formulaire de recueil du consentement
	Lettre d'invitation à participer à l'étude destinée aux volontaires sains et patients
	Notes et lettres d'information destinées aux médecins et aux associés
	Agenda de l'étude et carte-patient, destinés au participant de la recherche
	Copies des matériels publicitaires destinés aux participants à la recherche
	Questionnaire(s) utilisé(s)
	Dépendant du statut du ME : • *Pas d'AMM :* BI ou IMPD • *AMM et utilisation conforme au RCP :* RCP • *AMM et utilisation non-conforme au RCP :* RCP et IMPD
Financement et contrats	Lettre de la personne finançant la recherche
	Budget
	Contrats et conventions
	Justificatif d'assurance du sponsor et d'indemnisation des investigateurs (si promoteurs non institutionnels)
Information sur les investigateurs	CV de tous les investigateurs

Le NHS exige que certains documents lui soient remis au minimum 10 jours avant la première visite du premier participant à l'étude. Ceux-ci ne sont pas nécessaires pour l'obtention de l'avis favorable du NHS mais ils sont obligatoires pour débuter l'EC. Il s'agit des manuels de la pharmacie, des laboratoires d'analyses médicales et des notices d'utilisation des dispositifs médicaux utilisés lors de l'étude.

Le NHS R&D ne rend pas d'avis tant que les autorisations de la MHRA, du REC et des autres autorités britanniques consultées s'il y a lieu (e.g. GTAC), n'ont pas été obtenues. Le demandeur joint donc au dossier les lettres de notifications d'autorisation de la MHRA, d'avis favorable du REC et des autres avis obtenus le cas échéant.

Malgré un dossier commun, la procédure d'obtention de la permission du NHS varie à travers le Royaume-Uni. En effet, les investigateurs obtiendront une permission :

- Du *NIHR coordinated System for gaining NHS Permission* en Angleterre,
- Du *NISCHR Permissions Coordinating Unit* au Pays de Galles,

- Du *National Research Scotland* en Écosse,
- Du système *HSC Trust Research Governance Permission* en Irlande du Nord.

Dans le cas d'études n'impliquant pas le NHS, que ce soit via les patients, les données ou le personnel de santé, le promoteur n'a pas besoin d'une permission du NHS et doit s'informer sur la législation locale.

3.7. Régulation des données personnelles

En accord avec la loi n°1438 *Health Service – Control of Patient Information* de 2002 (applicable en Angleterre et au Pays de Galles) et d'après les dispositions du chapitre 251 du *NHS Act* de 2006 (révision du chapitre 60 du *Health and Social Care Act* de 2001), le NIGB a mis en place le *Ethics and Confidentiality Committee* (79). Il s'agit d'un Comité d'Éthique et de la confidentialité, chargé d'émettre un avis sur l'aspect éthique lié au recueil et au traitement des données (80).

Depuis septembre 2012, la HRA a repris ce rôle en mettant en place un groupe appelé *Condidentiality Advisory Group* (CAG). Le CAG fournit une expertise indépendante visant à évaluer la méthodologie liée aux données personnelles au sein d'une étude dont le protocole ne prévoit pas la demande du consentement des participants à la recherche. Cela ne peut pas être le cas d'un EC portant sur un médicament à usage humain puisque le consentement est obligatoire. L'Autorité laisse donc à la charge des REC l'évaluation de la confidentialité des données et de leur traitement.

3.8. Délais au Royaume-Uni

Lorsque la **MHRA** reçoit un dossier de demande d'AEC, il est préalablement validé. Si le dossier est jugé non conforme de façon mineure, la *Information processing Unit* se réfère au contact de l'étude et lui demande de fournir les pièces manquantes. Le processus est arrêté tant qu'il manque des pièces justificatives. Dans le cas de problèmes majeurs, la MHRA demande au promoteur de soumettre une nouvelle fois le dossier complet de l'EC, lors qu'il disposera de toutes les informations manquantes et nécessaires à l'évaluation. Le processus de validation prend en moyenne 10 jours. Une fois validée, la période d'évaluation commence et est signifiée par une notification (*aknowledgement letter*). Cette date constitue le Jour 0 (J0) de la période d'évaluation sans arrêt de la ligne de temps.

La période d'évaluation débute à la date de validation du dossier et dure 30 jours. Dans le cas d'essais portant sur une thérapie génique ou cellulaire, le délai peut être allongé (62). En revanche, pour les études sur des volontaires sains et les phases I bénéficiant d'une évaluation accélérée (précisée dans le courrier de demande d'AEC), les conclusions de l'évaluation sont rendues sous 14 jours en moyenne (voire moins).

Le verdict est envoyé à la personne référente chez le promoteur l'informant de l'autorisation de l'EC, l'autorisation de l'EC sous conditions ou du refus d'autorisation. La deuxième option fait état d'une autorisation sur l'honneur. Si le promoteur répond directement aux conditions exigées par la MHRA, l'EC peut commencer sans notification à l'AC britannique. En revanche, si ces conditions ne sont pas respectées ou s'il est nécessaire

d'amender un ou plusieurs documents majeurs, l'autorisation n'est pas accordée et le promoteur doit soumettre une demande de modification substantielle.

Dans le cas d'un refus d'autorisation, le promoteur dispose de 14 jours pour amender sa demande d'AEC en effectuant toutes les modifications exigées par la MHRA. Au-delà de ce délai, le refus est entériné. Dans le cas d'EC portant sur une thérapie génique ou cellulaire, le délai accordé est encore une fois un peu plus long, puisque le promoteur bénéficie de 30 jours pour réaliser l'amendement. La MHRA réévalue le dossier avant 60 jours après validation du dossier initial et conclut quant à l'autorisation, l'autorisation sous condition ou le refus d'autorisation de la demande amendée d'AEC (délai porté à 90 jours dans le cas d'EC portant sur une thérapie génique ou cellulaire). Aucune notification n'est envoyée, si les conclusions de l'évaluation sont à nouveau un refus d'autorisation.

L'ensemble des **REC** évalue en moyenne 6000 dossiers par an, en se réunissant 10 à 12 fois par an. Afin d'aider à la mise en place des agendas, les promoteurs utilisent le système de réservation, *Central Booking Service*, pour réserver une date de session dans le REC correspondant à l'investigateur coordinateur de l'étude. Le REC valide le dossier à sa réception et notifie le début de la période d'évaluation. Le délai légal est de 60 jours, mais la procédure ne dure en général que 40 jours (81). Il est conseillé au promoteur et si possible à l'investigateur coordinateur, d'assister à la réunion du Comité afin de répondre directement aux questions. La délibération ne se fait pas en leur présence.

L'avis rendu par le REC est favorable, favorable sous conditions ou défavorable. Il est notifié dans un délai de 10 jours ouvrables après la séance. Dans le deuxième cas, toutes les questions ou modifications demandées par le REC pour pouvoir rendre une opinion y seront explicitées. La ligne de temps est alors arrêtée jusqu'à réception des nouveaux éléments apportés par le promoteur et l'investigateur coordinateur. Afin de soulager le Comité principal, un sous-Comité est souvent habilité pour rendre l'avis définitif. Il est à noter que l'avis du REC se fait sous condition de l'approbation du NHS R&D pour mener la recherche dans les sites désignés par le promoteur.

Le promoteur doit obtenir la permission de réaliser l'étude dans les sites d'investigation qu'il fasse partie du **NHS**[3] (*R&D Permissions)* ou non (*Site-Specific Assessment*) (82; 83). Le demandeur peut déposer le dossier du NHS R&D (ou les dossiers, s'il y a plusieurs sites) en même temps que le dossier de demande d'avis au REC puisqu'il s'agit de la même institution qui évalue ces 2 dossiers différents. Le Comité rendra les 2 avis simultanément sans délai supplémentaire si l'autorisation de la MHRA a déjà été obtenue. Dans le cas contraire, la permission du NHS R&D sera délivrée après réception de la preuve d'autorisation de l'AC. De ce fait, le promoteur peut choisir de déposer le dossier de demande de permission au NHS R&D sous sa forme complète, c'est-à-dire une fois l'autorisation de la MHRA et l'avis favorable du REC reçus. Le Comité d'Éthique désigne alors un sous-Comité qui dispose d'un délai de 14 jours pour les études de phase I ou de 25 jours pour les autres types d'EC, à compter de la date de réception du dossier. La notification de la permission est envoyée

[3] Ou du HSC en Irlande du Nord.

directement à l'investigateur coordinateur, qui doit ensuite prévenir les investigateurs principaux de chaque site, y compris des infrastructures ne faisant pas partie du NHS.

En Écosse, certains cas de figure ne permettent pas d'effectuer le dépôt de dossier pour le *Site-Specific Assessment* auprès du REC qui a émis l'avis éthique. Le promoteur demande alors l'avis d'un REC local.

3.9. Bilan

Avant le début d'une recherche portant sur un médicament à usage humain, le promoteur ou son représentant doit obtenir un avis favorable du REC et une autorisation de la MHRA. Il doit également recevoir un avis favorable du NHS pour réaliser l'EC dans les sites d'investigation souhaités. La gestion des données personnelles est revue par le REC.

Toutes les procédures sont en général réalisées en même temps afin de commencer au plus vite l'EC. Une fois tous les documents approuvés, il reste au promoteur l'élaboration des dossiers pour les investigateurs et pour les pharmacies à usage intérieur le cas échéant. Ces dossiers prennent le nom de *Trial Master File* et sont revus lors des différents audits qualité.

Le tableau XIV retrace les différents prérequis réglementaires au lancement d'un EC au Royaume-Uni.

Tableau XIV : Bilan des procédures réglementaires avant le démarrage d'un EC portant sur un médicament à usage humain au Royaume-Uni.

Instances	Caractère	Délai maximum avant autorisation / avis
MHRA	Autorisation obligatoire	60 jours
REC	Avis favorable obligatoire	60 jours
NHS R&D	Avis favorable obligatoire	NA *(si dépôt simultané avec la demande d'avis au REC)*
		14 jours *(si dépôt après réception de l'avis favorable du REC)* → EC de phase I
		25 jours *(si dépôt après réception de l'avis favorable du REC)* → EC autres que ceux de phase I

NA : Non-Applicable

4. Vers une procédure réglementaire européenne unique

4.1. Comparaison des procédures au Royaume-Uni et en France

Un tableau synoptique des similitudes et des différences entre les procédures réglementaires de demande d'AEC et d'avis britanniques et françaises est présenté en annexe 6.

Comme détaillé dans les parties précédentes, il est assez évident que les demandes d'AEC portant sur des médicaments à usage humain ont un socle réglementaire commun entre le Royaume-Uni et la France. Conformément à la législation européenne, les promoteurs doivent obtenir l'autorisation de l'AC (l'ANSM ou la MHRA), l'avis favorable d'un Comité d'Éthique (CPP ou REC) et l'autorisation de réaliser la recherche avec l'expertise des investigateurs dans les sites d'investigation (Ordre des professions de santé en France, NHS R&D au Royaume-Uni) (5). Les promoteurs des 2 pays suivent les instructions explicitées dans la CT-1 européenne ainsi que les BPC éditées par l'ICH (12; 33; 69).

Que ce soit au Royaume-Uni ou en France, les motifs de refus d'autorisation ou d'avis défavorable sont souvent liés au protocole. Les AC exigent couramment des révisions concernant le contrôle des évènements indésirables, la contraception des femmes en âge d'enfanter, les femmes en situation d'allaitement, le suivi insuffisant ou manquant des participants à la recherche et enfin la dose et la durée du traitement expérimental. Les autres refus sont en général liés au DME (ou IMPD). Les promoteurs oublient souvent de fournir les autorisations de fabrication et les résultats des contrôles qualité du placebo (s'il n'existe pas d'autres produits de référence), et les informations relatives à des produits déjà commercialisés et reconditionnés pour l'EC (encapsulation des comprimés).

En dépit des explications claires de la MHRA dans ses avis aux promoteurs, l'AC britannique fait état de la non-validation de 15 % des dossiers déposés (84). Les erreurs les plus fréquentes sont l'absence du FAEC au format .xml (et d'autres problèmes directement liés au format informatique des différents fichiers), des informations incomplètes concernant la personne autorisée par le promoteur pour effectuer la demande d'AEC, l'absence de la justification du paiement de la redevance due pour le dépôt d'un dossier et enfin les noms erronés ou mal renseignés des ME (les promoteurs ont tendance à citer le mécanisme d'action [Anti-Récepteur à EGF[4]] et non le nom de marque [Erbitux®], la dénomination commune internationale [cetuximab] ou de code du ME [code ATC[5] : L01XC06]).

Les Comités d'Éthique rendent des avis défavorables ou favorables sous conditions majoritairement en raison de la non-adéquation des documents à destination des participants ou des investigateurs avec le protocole de la recherche. Assez fréquemment, les révisions demandées sur les différents documents portent sur la terminologie utilisée. Celle-ci, trop complexe pour les personnes se prêtant à la recherche, doit alors être adaptée. Ce point

[4] EGF : *Epidermal Growth Factor* – facteur de croissance épidermique
[5] Code ATC : code selon le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique.

pourrait être évité grâce à la relecture systématique des documents à destinations des volontaires sains ou des patients par les Comités dédiés existants.

Au Royaume-Uni, le NRES a émis un guide d'instruction pour les formulaires de recueil du consentement et les notes d'information à destination des participants de la recherche (78). Les promoteurs les suivent scrupuleusement afin d'éviter toutes révisions ultérieures. Une partie de mon stage en Angleterre m'a permis de prendre conscience de la différence avec la manière de procéder en France. Les équipes des opérations cliniques françaises se basent sur les instructions de la CT-1 et sur les instructions émises par les CPP. Le résultat donne des documents assez différents d'un promoteur à l'autre, notamment dans le cas du formulaire de recueil de consentement.

Le système IRAS mis en place au Royaume-Uni permet une gestion des dossiers de demande d'AEC et d'avis des EC assez aisée par rapport au système français. L'application permet de charger les documents à fournir aux instances directement sur la plate-forme. Le promoteur n'a alors plus qu'à faire signer les documents en gérant les accès au compte d'utilisateurs avant d'éditer les différentes demandes. Une révision d'IRAS est prévue pour la fin de l'année 2014 et permettra de soumettre de manière électronique les dossiers de demande d'avis au REC et au NHS R&D, en plus de la demande d'autorisation à la MHRA. La gestion des différentes demandes n'en sera que plus facilitée.

En France, les promoteurs utilisent également le dépôt électronique des dossiers. La centralisation des procédures auprès de l'ANSM, des CPP et des CNO est légèrement amorcée par un formulaire commun. L'environnement et les fonctionnalités d'une plate-forme telle qu'IRAS permettraient cependant aux équipes françaises des opérations cliniques d'être plus compétitives sur le lancement d'un EC vis-à-vis des autres pays européens (dont le Royaume-Uni).

Sur un tout autre aspect, les Comités d'Éthique se retrouvent confrontés à une question récurrente ces dernières années : est-il nécessaire de mettre en place un Comité de surveillance indépendant (*Data and Safety Monitoring Board* – DSMB ou *Data Monitoring Committee* – DMC) pour le déroulement d'un EC ? Si oui, pour quel type d'EC ?

D'après les recommandations européennes en vigueur, un DSMB est nécessaire (85) :

- Lorsque l'EC a pour objectif de mettre en évidence une différence significative entre diverses issues graves comme la mortalité ou une morbidité sévère,
- Lorsque les risques associés au(x) ME ne sont pas connus notamment dans les EC de phase III (sur une nouvelle entité),
- Lorsque le ME est connu pour avoir des EIG.

En général, le DSMB est amené à se prononcer majoritairement sur les études de phase III. À chaque réunion, il délivre une recommandation sur la poursuite, la suspension ou l'arrêt prématuré de l'EC ; le promoteur peut choisir de la suivre ou non. Les conclusions et la décision du responsable de la recherche sont notifiées aux AC et aux Comités d'Éthique. Il serait donc assez malvenu d'aller à l'encontre de l'avis de DSMB.

Pour répondre à la question posée précédemment, les Comités d'Éthique au Royaume-Uni bénéficient d'instructions précises, publiées par le NRES (61). Les promoteurs peuvent donc prévoir la décision des REC sur ce point.

En France, le texte de 2005 publié par l'Agence européenne est la seule référence réglementaire (85). Les promoteurs et les CPP s'y réfèrent, mais celui-ci reste assez imprécis. Le degré d'indépendance (surtout dans le cas de promoteurs industriels) et la justification de la constitution d'un DSMB restent souvent un point de litige entre les responsables de la recherche et les Comités d'Éthique. Le nombre d'avis défavorable et de procédures d'appel a donc légèrement augmenté.

Afin de pallier au manque de recommandations sur ce point, les organismes hospitaliers et les promoteurs français se réfèrent souvent à celles émises à l'étranger en sus de la législation européenne. Par exemple, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris se réfère aux recommandations du NRES britannique et de la FDA (86). Il faut également noter que les scandales de ces dernières années n'ont pas entraîné que la restructuration de l'AFSSAPS en ANSM en France. En effet, avant d'émettre un avis favorable, les CPP demandent désormais de façon plus systématique la supervision d'un DMSB pour le déroulement d'un EC. Bien que les exigences des Comités d'Éthique soient justifiées d'après les 3 points des recommandations européennes (cités ci-dessus), l'avis des promoteurs est rarement le même : la mise en place d'un tel Comité de surveillance est assez complexe puisqu'il faut entre autres, veiller à l'indépendance de ses membres vis-à-vis de tous les acteurs de l'étude.

En s'appuyant sur la législation européenne, les délais réglementaires dans les 2 pays sont évidemment les mêmes : 60 jours (87). En pratique, des différences sont cependant à noter entre le Royaume-Uni et la France.

Du fait de sa réorganisation, l'ANSM entre dans la phase de questions-réponses de plus en plus tard au cours des 60 jours (3). Avant 2012, le premier retour de l'AC française s'effectuait 30 jours après le dépôt, aujourd'hui, les questions surviennent plutôt dans le troisième tiers du temps imparti et les réponses sont exigées le plus souvent dans un délai court de 2 à 3 jours, qui peut être difficile à tenir pour le demandeur. Cet aspect est amplifié dans le cas d'EC entrepris par un promoteur international, puisque les délais ne prennent pas en compte les éventuels décalages horaires. En cas d'impossibilités justifiées, l'ANSM peut accorder du temps supplémentaire (en général de l'ordre d'une demi-journée).

La France reste cependant compétitive par rapport aux autres pays européens, avec une autorisation délivrée en moyenne 49 jours après le dépôt du dossier de demande d'AEC (en 2012) (3). De plus sur les années 2011 à 2013, l'ANSM a augmenté le nombre d'études autorisées en passant d'environ 700 à presque 900 essais portant sur un médicament à usage humain (88).

Afin d'améliorer le nombre d'EC au Royaume-Uni et d'évaluer le résultat des nouvelles législations sur le nombre d'études, la MHRA a mis en place un indicateur de performance, mis à jour tous les 2 mois. On peut ainsi noter que la CTU a autorisé un peu moins de 1000 EC dont environ 200 d'origine institutionnelle sur l'année 2013 (20). Le délai de 60 jours avant autorisation est respecté et le verdict est souvent rendu à la première lecture, c'est-à-dire 30 jours. Ceci peut laisser penser que la MHRA est plus performante, mais il faut ajouter au temps d'évaluation, celui de la validation du dossier par *l'Information Processing Unit*, soit 10 jours. L'addition faite, les délais sont donc sensiblement les mêmes que ceux de l'ANSM.

Contrairement aux AC, les différences entre les Comités d'Éthique des 2 pays sont plus notables. En France, l'avis est rendu sous 35 jours ou au maximum 60 jours s'il y a des questions de la part du CPP, ce qui est le cas le plus fréquent. Au Royaume-Uni, les REC notifient leurs avis selon la même ligne de temps que les Comités français. Le NRES avance cependant que le délai moyen avant avis est de 40 jours (30 jours pour la première lecture suivi des 10 jours avant la notification de l'avis du REC)[6] (70). Le fait que la HRA conseille fortement au promoteur et à l'investigateur coordinateur d'assister à la réunion du REC pour répondre aux questions en est sans doute la clé. En effet, si les réponses sont adressées lors de la session, le Comité les notifie au promoteur dans les minutes de la réunion et les mentionne le cas échéant, comme « conditions » pour un avis favorable. Un échange (voire plus) de questions-réponses est ainsi évité.

En France, assister à une réunion du CPP se fait par invitation ou demande expressément approuvée. Le promoteur ne peut se rendre à la session d'évaluation de l'étude dont il est le responsable, qu'en présence de l'investigateur coordinateur de l'EC. Dans les faits, ce dernier se déplace rarement pour une première lecture. Le promoteur l'incite donc à être présent lors des éventuelles sessions suivantes afin de faire valoir l'importance de la recherche auprès du CPP et d'éviter un nouveau tour de questions ou un avis défavorable, qui entrainerait un délai supplémentaire avec l'initiation d'une procédure d'appel.

Un dernier point reste en faveur du Royaume-Uni pour un démarrage plus rapide des essais thérapeutiques après obtention de l'autorisation et de l'avis favorable des différentes instances réglementaires : l'accord pour réaliser la recherche sur les sites d'investigation et l'élaboration des conventions et contrats entre le promoteur, la direction desdits sites et les investigateurs de l'EC.

Afin de faciliter les procédures de contractualisation, l'UKCRC a mis en place des modèles de conventions et contrats avec les investigateurs, les hôpitaux, les pharmacies à usage intérieur dans le cadre des différents EC portant sur des médicaments. Les promoteurs se basent dessus ainsi que sur les instructions éditées par les sites eux-mêmes. Par exemple, les *University College London Hospitals* (hôpitaux universitaires de Londres) ont publié des recommandations, sous la forme de la *guidance on contracting for UCL sponsored IMP trials*, qui concerne :

- Les contrats pour l'approvisionnement en ME,
- Les contrats pour les autres types de biens et services fournis par le site,
- Les conventions hospitalières,
- Les conventions financières à destination des investigateurs,
- Les conventions avec les laboratoires d'analyse et les pharmacies à usage intérieur,
- Les accords pour les EC internationaux.

Grâce à ce cadre assez précis, les contrats sont rédigés assez rapidement. Les REC évaluent les différentes conventions et les accords financiers en même temps que le reste du dossier de demande de permission au NHS R&D. En délivrant son avis favorable à l'essai, le Comité d'Éthique autorise également les points contractuels liés aux sites et aux

[6] Pour rappel, les délais énoncés dans le cadre des demandes d'avis au Comité d'éthique (dans les deux pays) ne comportent par les arrêts de la ligne de temps effectués à chaque tour de questions-réponses.

investigateurs (ou sous 14 / 25 jours après réception du dossier de demande de permission au NHS R&D). Le temps avant le démarrage de l'EC est donc optimisé. Une fois les autorisations et avis délivrés, les promoteurs doivent uniquement constituer les dossiers pour les investigateurs (*Trial Master File*) et signer les différents contrats approuvés.

En France, il est généralement admis que l'administration est lourde, avec une tendance à ralentir les actions. Conformément à cet aphorisme, le point faible du processus français est l'élaboration des contrats entre les promoteurs et les sites d'investigation avec les négociations portant sur l'évaluation du coût des temps supplémentaires d'hospitalisation, des actes médicaux et autres prestations pour l'inclusion de chaque participant à la recherche. Afin de faciliter la contractualisation, le CeNGEPS a élaboré une grille des surcoûts et des modèles de contrats. En dépit de ces mesures, il arrive que le premier participant français ne soit pas encore inclus lorsque les sites étrangers terminent les inclusions (3) ! Pour que la France reste un pays de la recherche clinique, l'objectif du LEEM est de réduire le délai médian actuel de plus de 100 jours à 60, notamment en rendant systématique l'utilisation de la grille des surcoûts, des contrats-types du CeNGEPS ou l'élaboration plus systématique de contrats-cadres lorsqu'un promoteur et un centre hospitalier sont amenés à souvent collaborer dans le cadre d'un EC (3). Cette mesure permettrait de ralentir le temps avant le démarrage d'un essai qui deviendrait alors le même que celui au Royaume-Uni.

Un dernier point atteste de la différence entre la France et le Royaume-Uni : la formation des investigateurs à la recherche. D'après les ICH E6 et l'article L1121-3 du CSP en France, les investigateurs d'un EC doivent en effet être formés aux BPC (4; 12).

Depuis 2004, différentes enquêtes réalisées par le LEEM révèlent que les investigateurs français sont perçus comme moins bien instruits sur les pratiques de la recherche clinique que ceux d'autres nations comme les pays scandinaves, l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Espagne et l'Italie (3). Les promoteurs mettent souvent en place eux-mêmes des sessions de formation aux BPC avant le démarrage d'un EC. En collaboration avec l'ANSM et l'association française des CRO, le LEEM met en place des formations pour pallier ce manque. Un référentiel pour la formation des médecins en recherche clinique a été publié en 2009 (89). Le système mis en place est cependant encore assez loin d'égaler le système britannique.

Le NHS et les organisations qui en dépendent comme l'UKCRN, ont mis en place différents systèmes de formation. Outre des cours, il existe une plate-forme électronique de formation aux BPC. La formation complète permet l'information et l'évaluation des différents acteurs de la recherche. Des modules sont spécifiques aux investigateurs afin d'améliorer la qualité des EC. Une attestation est délivrée et celle-ci est demandée par les promoteurs, qui exigent majoritairement que la formation aux BPC date de moins de 5 ans. Ces mesures permettent de maintenir un réseau de recherche clinique de qualité et toujours au fait des dernières mesures réglementaires, notamment celles relatives aux conditions des participants à l'EC.

4.2. Révision de la Directive Européenne 2001/20/CE

Lors de la publication de la Directive 2001/20/CE, la CE avait pour objectif de simplifier et d'harmoniser les procédures administratives européennes relatives aux EC. Ce

but a été partiellement atteint avec une baisse de 25% du nombre d'essais dans l'UE depuis 2007 (3). Depuis quelques années, les promoteurs pratiquent de plus en plus d'études sur des populations ciblées, en se basant par exemple sur des analyses génomiques. Le nombre de participants à la recherche par pays est donc plus faible, ce qui requiert l'implication d'un plus grand nombre d'État pour réussir à recruter la population nécessaire à la réalisation d'un EC. De ce fait, le Parlement européen a mis en œuvre une révision de la Directive 2001/20/CE, tentant de simplifier les procédures réglementaires, notamment celles de demande d'AEC. **Le règlement européen n° 536/2014 du Parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux EC de médicaments à usage humain abrogera la Directive de 2001 à compter du 28 mai 2016** (87). La CE espère ainsi rendre l'Europe plus attractive et initier une nouvelle vague de standardisation de la mise en œuvre des EC à l'échelle mondiale.

La nouvelle régulation est organisée comme suit :

- Chapitre I : Dispositions légales,
- Chapitre II : Procédures d'AEC comprenant l'autorisation préalable, le dépôt d'une demande et le détail des 2 parties du rapport d'évaluation (comme détaillés dans ce travail), la décision, etc.
- Chapitre III : Procédure d'autorisation de modification substantielle d'un EC,
- Chapitre IV : Dossier de demande,
- Chapitre V : Protection des participants et consentement éclairé,
- Chapitre VI : Début, fin, arrêt temporaire et arrêt anticipé d'un EC,
- Chapitre VII : Notifications de sécurité dans le cadre d'un EC,
- Chapitre VIII : Conduite d'un EC, surveillance par le promoteur, formation et expériences, médicaments auxiliaires,
- Chapitre IX : Fabrication et importation de ME et de médicaments auxiliaires,
- Chapitre X : Étiquetage,
- Chapitre XI : Promoteur et investigateur,
- Chapitre XII : Compensation de dommages dus à la recherche,
- Chapitre XIII : Surveillance des États membres, inspections et contrôles de l'Union,
- Chapitre XIV : Infrastructure informatique,
- Chapitre XV : Coopération entre États membres,
- Chapitre XVI : Redevances,
- Chapitre XVII : Actes d'exécution et actes délégués,
- Chapitre XVIII : Disposition diverses,
- Chapitre XIX : Dispositions finales, attestant de l'abrogation de la Directive 2001/20/CE à compter du 28 mai 2016.

Les annexes de ce règlement sont relatives aux dossiers de demande initiale, et de demande de modifications substantielles, aux notifications ayant trait à la sécurité et au contenu du résumé des résultats de l'EC, à l'étiquetage des ME et des médicaments auxiliaires. Un dernier tableau établit les correspondances entre les articles de la Directive 2001/20/CE et le nouveau texte.

Le règlement européen n° 536/2014 prévoit que chaque demande d'autorisation fera l'objet d'une évaluation en 2 parties :

- La partie I, de nature scientifique et technique, sera confiée à l'État membre rapporteur,
- La partie II concernera les aspects éthiques, relevant de chaque État concerné.

Le processus d'évaluation est ainsi complètement métamorphosé et sera rythmé par l'élaboration d'un rapport d'évaluation suivant ces 2 parties. Sinon, par défaut, le promoteur soumettra le dossier pour les 2 évaluations en même temps, il pourra effectuer une demande relevant uniquement de la partie II ultérieure à celle de la partie I (2 ans au maximum après l'autorisation de la première partie).

Consultés par la Commission lors de la révision de la Directive 2001/20/CE, l'EMA, les Agences nationales et les promoteurs ont principalement rapporté la communication répétée d'informations en grande partie identiques. En vue de la simplification des procédures de dépôt d'un dossier de demande d'AEC, ces répétitions devraient être évitées. **Un seul dossier de demande d'AEC sera nécessaire et il sera transmis à l'ensemble des États membres concernés via un portail unique, appelé « portail de l'Union ».** Les États membres et le promoteur ne communiqueront que par l'intermédiaire du portail de l'Union.

L'une des principales mesures du nouveau règlement est ainsi la création du concept « d'État rapporteur ». L'État membre désigné aura pour rôle de coordonner l'évaluation pour l'ensemble des États concernés par l'EC. Au dépôt du dossier de demande d'AEC sur le portail de l'Union, le promoteur proposera un État membre rapporteur de son choix. Trois cas de figure sont alors envisageables :

- L'État membre rapporteur accepte la proposition du promoteur et aucun autre État n'est disposé à devenir le rapporteur : la proposition du promoteur est acceptée.
- L'État membre proposé refuse d'évaluer le dossier et le notifie aux autres parties (dans un délai de 3 jours) : un autre État peut se proposer et être désigné comme rapporteur ou il s'agit du troisième cas.
- Aucun État membre n'est disposé à devenir rapporteur ou au contraire, plusieurs États souhaitent devenir l'État membre (y compris celui proposé par le promoteur) : un accord est alors conclu entre les différents États membres concernés pour désigner le rapporteur ; si aucun accord n'est conclu, l'État membre rapporteur est par défaut, celui proposé par le promoteur.

Via le portail de l'Union, l'État membre rapporteur aura 6 jours à partir du dépôt de dossier de demande pour faire savoir au promoteur et aux autres États membres concernés qu'il est l'État membre rapporteur. Cette mesure concerne les essais internationaux mais également les études courant dans un seul pays (auquel cas l'État membre rapporteur est le pays concerné).

Suite à la désignation de l'État rapporteur, celui-ci disposera de 10 jours pour valider le dossier de demande d'AEC. Les autres États membres pourront lui communiquer toutes leurs observations concernant la validation du dossier. Au-delà de cette période, une notification de

validation sera transmise au promoteur pour attester du début de la phase d'évaluation. Sans réponse de la part de l'État rapporteur, le dossier sera réputé complet. Si le dossier est incomplet, le promoteur disposera de 10 jours pour communiquer les pièces ou les informations manquantes ; en leur absence, la demande sera annulée. L'AC rapporteuse aura alors 5 jours pour affirmer ou non la validation du dossier.

La **partie I**, rédigée par l'État membre rapporteur, s'attachera aux différents points suivants :

- La conformité de l'EC avec l'évaluation du niveau de risque,
- Les bénéfices attendus en thérapeutique mais aussi en santé publique, les risques et les inconvénients pour le participant à l'étude,
- Le suivi des BPF et le suivi des exigences liées à l'importation des ME et à l'étiquetage,
- La BI.

Dans un délai de 45 jours, la partie I du rapport d'évaluation et les conclusions de l'État membre rapporteur quant à la conduite de l'essai (acceptable, acceptable sous conditions, non acceptable) seront transmises sur le portail de l'Union au promoteur et aux autres États membres. Dans le cas d'EC prévu dans plusieurs États européens, la phase d'évaluation se déroulera comme suit :

- Étape 1 : **phase d'évaluation initiale** d'une durée de 26 jours. Cette étape aura pour objectif d'élaborer un projet de la partie I du rapport d'évaluation.
- Étape 2 : **phase d'examen coordonné**, effectuée sous 12 jours. Tous les États membres concernés par l'EC, examineront la version du rapport en émettant leurs commentaires.
- Étape 3 : **phase de consolidation** durant 12 jours. Cette période sera consacrée à la correction du projet de la partie I du rapport en tenant compte des commentaires des autres États membres et s'achèvera par l'émission de la partie I du rapport et ainsi les conclusions de l'État membre rapporteur.

Les 45 jours d'évaluation pourront être portés à 95 jours dans le cas d'EC sur des thérapies innovantes afin de permettre aux AC de consulter les experts nécessaires. Entre la date de validation et la date de rapport, seul l'État rapporteur pourra demander des informations complémentaires au promoteur. Le délai avant l'émission de la partie I du rapport sera alors prolongé de 31 jours au maximum. Pour répondre aux questions de l'AC rapporteuse, le promoteur disposera d'un délai défini par l'Agence (ne dépassant pas 12 jours).

La **partie II** du rapport d'évaluation relèvera des aspects éthiques *via* la vérification de la conformité du dossier de demande avec :

- Les exigences relatives au consentement éclairé,
- Les modalités de rétribution, d'indemnisation et de recrutement des participants,
- L'adéquation entre le choix des participants, les sites d'EC et les objectifs de la recherche,

- Les règles applicables en matière de collecte, conservation et utilisation future des échantillons biologiques des participants.

Comme pour la partie I du rapport, chaque État membre concerné disposera de 45 jours à compter de la validation du dossier pour transmettre au promoteur la partie II du rapport d'évaluation et les conclusions en matière d'éthique.

Si l'État membre exige des informations complémentaires, l'État membre pourra prolonger la phase d'évaluation de 31 jours. Pour répondre aux questions, le promoteur disposera alors d'un délai défini par l'Agence (ne dépassant pas 12 jours).

Suite au rapport final d'évaluation (partie I commune et partie II spécifique), chaque État membre fera savoir au promoteur si l'EC est autorisé, autorisé sous conditions ou fait l'objet d'un refus d'autorisation. Cette décision finale sera publiée sur le portail dans un délai de 5 jours suivant la date d'émission du rapport d'évaluation dans sa version finale ou du dernier jour de l'évaluation.

En l'absence de notification des conclusions relatives à la partie I par un État membre concerné, la décision rendue par l'État rapporteur sur cette partie sera réputée être celle de l'État membre concerné. Si la conclusion de la partie I est la non-autorisation de l'EC, celle-ci sera alors admise comme celle de tous les États membres concernés. Suite à un refus, le promoteur pourra choisir de présenter une nouvelle demande d'AEC suivant la même procédure d'évaluation. Un État membre pourra contester la conclusion de la partie I rendue par l'État rapporteur s'il considère que la participation à l'étude entraîne une prise en charge de qualité inférieure à celle normalement existante dans l'État membre concerné, que l'EC constitue une violation de son droit national, ou s'il émet des observations liées à la sécurité des participants à la recherche ou à la fiabilité et à la robustesse des données justifiant la recherche. Le désaccord sera notifié aux autres États membres, au promoteur ainsi qu'à la CE.

Dans le cas d'un refus d'autorisation dû à la partie II du rapport d'évaluation, une procédure d'appel pourra être engagée spécifiquement dans l'État en question.

À compter de la notification de l'autorisation, le promoteur disposera de 2 ans pour inclure un premier patient dans chaque État membre concerné. Au-delà de ce délai, l'autorisation expirera dans ledit État (sauf prolongation dans des cas particuliers).

La nouvelle réglementation laisse à la discrétion des États membres la redevance pour les activités d'évaluation des dossiers. Si l'État membre rapporteur est un État, comme le Royaume-Uni, taxant le dépôt des dossiers, le promoteur devra s'affranchir des frais de dossier dus à l'AC du pays rapporteur, dans cet exemple la MHRA. La seule condition, est la transparence du montant de la redevance.

Le **portail de l'Union** sera mis en place par l'EMA. Il constituera un point d'entrée unique pour la transmission de données et d'informations relatives aux EC conformément au nouveau règlement européen. Toutes les données seront archivées dans la base de données de l'Union. Les informations ne feront pas de doublons avec celles relevant des bases EudraCT et EudraVigilance. Le numéro UE transmis par la base de données de l'Union servira de

référence pour chaque essai. Le but d'une telle base de données et de favoriser la coopération entre les AC des États membres ainsi qu'entre les AC et le promoteur.

La CE a défini le contenu des dossiers de demande d'autorisation (tableau XV). Celui-ci ne divergera pas du contenu actuel si ce n'est que le FAEC prendra le nom de « formulaire de demande de l'Union ».

Tableau XV : Contenu du dossier de demande d'AEC selon le règlement européen n°536/2014 (87).

Documents du dossier de demande d'AEC	Particularités
Lettre d'accompagnement	**Relatifs à la partie I** Dossier unique à fournir à l'État membre rapporteur *Dans la langue souhaitée par l'AC rapporteuse*
Formulaire de demande de l'Union	
Protocole	
BI	
Documents relatifs au respect des BPF pour le ME	
DME / IMPD	
DMNE / NMPD	
Avis scientifiques et plan d'investigation pédiatrique	
Contenu de l'étiquetage pour les ME	
Modalités de recrutement	**Relatifs à la partie II** À fournir pour chaque État membre concerné *Dans la langue souhaitée par les instances de chaque État*
Information des participants, formulaire de consentement éclairé et procédure de consentement éclairé	
Aptitude de l'investigateur	
Adéquation des équipements	
Preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation	
Dispositions financières et autres	
Preuve du paiement de droits	
Preuve de la conformité du traitement des données avec la législation européenne en vigueur sur la protection des données	

La révision de la Directive 2001/20/CE impliquera une réorganisation du traitement des dossiers au sein des AC. En effet, le délai, qui est actuellement de 60 jours, est porté à 45 jours avec le nouveau règlement, sauf si l'AC demande des informations complémentaires, auquel cas le temps avant autorisation est allongé. Le nouveau processus d'évaluation, tel qu'il est décrit, met en jeu de nombreux acteurs. Les équipes d'évaluation des différentes AC devront donc travailler en étroite collaboration, contrairement à aujourd'hui où les communications entre elles se limitent aux notifications des différentes autorisations afin de compléter les dossiers de demande d'AEC. Le portail de l'Union jouera un rôle essentiel dans les communications inter-AC.

Un point de contact national sera désigné par chaque État membre afin de faciliter toutes les procédures. L'ensemble de ces points de contact constituera le Groupe de Consultation et de Coordination des EC (GCEC), présidé par un représentant de la CE.

Le changement de la réglementation européenne engendrera également une réorganisation des départements de recherche clinique chez les promoteurs, notamment les promoteurs industriels. Aujourd'hui, une filiale régionale se charge en général des soumissions dans les pays dont elle est responsable, au moyen d'unités appelées opérations cliniques. Celles-ci gèrent les dépôts de dossiers à l'AC du territoire correspondant, au Comité d'Éthique et aux autres organismes autorisant notamment les sites d'investigations. Les promoteurs (essentiellement industriels) travaillent donc à une restructuration plus ou moins large de leurs services, ainsi qu'à de nouvelles procédures opératoires. Deux possibilités sont envisageables :

- Réaliser les dossiers de demande d'autorisation au sein d'une unité globale pour l'évaluation scientifique concernant la partie I et laisser aux opérations cliniques la gestion des démarches à l'échelle locale, comme la demande d'avis au Comité d'Éthique et aux autres organismes comme le CNO ou le NHS R&D,
- Répartir les dossiers en fonction de la filiale correspondant au territoire de l'État membre rapporteur pour la partie I et des opérations cliniques relevant des États concernés pour la deuxième partie.

La première option nécessitera la restructuration la plus complexe en raison d'une réallocation globale des ressources. Les membres des équipes qui se chargeront de la partie I dans son ensemble devront alors être formés au système de fonctionnement interne de chaque AC. La deuxième option engendrera plutôt une réorganisation des charges de travail en fonction des EC et des opérations cliniques. Puisque le promoteur peut proposer un État membre rapporteur, il pourra aiguiller le choix vers les opérations cliniques les plus disponibles et à même de fournir les informations complémentaires à l'AC rapporteuse dans les meilleurs délais.

Il faut également noter que la révision de la Directive 2001/20/CE ne prévoit pas réellement d'harmonisation des Comités d'Éthique à l'échelle nationale comme à l'échelle internationale. Ceux-ci seront les évaluateurs de la partie II. Du fait du raccourcissement des délais d'évaluation relatifs à l'aspect éthique d'un EC, le fonctionnement des Comités risque d'être impacté par la nouvelle réglementation et leur réorganisation est donc à prévoir. Le raccourcissement des délais constituera un challenge autant pour les Comités d'Éthique que pour les AC ; il permettra cependant à l'Europe d'augmenter sa compétitivité face aux USA (délai d'1 mois).

4.3. Conseils pour une procédure unique de lancement réglementaire

Le règlement européen n° 536/2014 a été établi en plusieurs temps. La CE a consulté les différents acteurs de la recherche clinique afin de parvenir à un texte satisfaisant le plus d'exigences (90). Le retour des États membres quant à l'unicité des procédures de demande d'AEC et d'avis, a été très positif malgré un doute sur la faisabilité. Deux avis opposés ressortent face à l'établissement d'un portail unique européen :

- Celui-ci ne peut passer que par l'établissement d'une standardisation des documents à soumettre aux AC et aux Comités d'Éthique,

- La mise en place d'une documentation commune n'est pas nécessaire en raison des « habitudes locales » et des décisions différentes des Comités d'Éthique de chaque pays concerné.

Hormis les documents directement liés aux participants à l'EC et aux investigateurs, le contenu et la forme des pièces justificatives de l'étude restent sensiblement identiques. Comme expliqué au cours de cette thèse, la CT-1 a permis leur harmonisation. Si les autres documents diffèrent d'un pays à l'autre, il s'agit plus de disparités culturelles que de différences réglementaires.

À titre d'exemple, le matériel publicitaire diverge d'un État à l'autre. Quel que soit le pays, le contenu d'un tel document est très succinct. Le nom du promoteur et le nom de l'EC (même le nom de code) ne doivent pas y apparaître. La France reste cependant assez « frileuse » quant à l'utilisation de ce type de document, contrairement au Royaume-Uni. Il est assez fréquent que le promoteur n'édite un matériel publicitaire que dans les pays où les investigateurs les utilisent couramment. Pour une même étude ayant lieu en France et au Royaume-Uni, je n'ai ainsi rédigé qu'un document publicitaire ; celui-ci n'était destiné qu'aux investigateurs britanniques (annexe 7).

Après avoir pratiqué les 2 systèmes réglementaires : français et britannique, il me parait assez évident qu'un dispositif comme IRAS aide à la rédaction des dossiers de demande d'autorisation et d'avis. Le portail de l'Union est encore en cours de conception, il reste donc à espérer que celui-ci reprendra quelques principes d'IRAS. Le formulaire de demande de l'Union sera édité de manière interactive, permettant la sélection des parties à remplir en fonction du type de l'étude. Ce type de processus permet de s'assurer que les données saisies correspondent au cadre de l'EC. De plus, remplir un dossier électronique simplifie le processus pour les chefs de projets, évitant la non-validation d'un projet pour cause de dossier incomplet ou mal complété.

Outre l'établissement des diverses conventions financières, le lancement rapide d'un EC est souvent conditionné par le manque d'informations précises et spécifiques pour chaque centre de recherche, ainsi que par la signature des documents par toutes les parties. À l'heure des dossiers-papier, les chefs de projets pouvaient attendre jusqu'à 1 mois une signature, retardant d'autant le dépôt des dossiers pour autorisation et avis. IRAS répond à cette problématique en étant un espace collaboratif, permettant au chef du projet de céder des droits d'écriture afin que chaque centre remplisse rapidement toutes les informations le concernant et qu'il obtienne toutes les signatures électroniques nécessaires rapidement.

La prochaine étape d'amélioration des procédures réglementaires relatives aux essais thérapeutiques sera sans doute l'harmonisation européenne des critères d'évaluation éthique. Du fait de la présence de personnes non liées au domaine de la recherche, les avis des Comités rendus sont très liés à la culture de chaque Comité.

Au cours de mes stages, j'ai ainsi pu faire l'expérience d'un EC ayant reçu un avis défavorable au Royaume-Uni alors qu'il était accepté dans tous les autres pays européens. Cet EC comportait une analyse ultrason intravasculaire afin d'évaluer l'évolution des plaques

d'athérome. Cet examen n'est pas réalisé en pratique courante à des fins de surveillance. Le REC avait donc émis un premier avis défavorable, jugeant la prise de risque trop importante.

Avec l'aide de l'investigateur coordinateur du Royaume-Uni, j'avais alors effectué une recherche bibliographique pour trouver un EC ayant reçu un avis favorable et qui proposait ce type d'examen à des fins de surveillance des plaques d'athérome. Historiquement, aucune étude y ayant recours n'avait eu lieu sur le sol britannique. Avec l'appui des avis favorables des Comités d'Éthique d'autres pays européens dont celui du CPP français, l'investigateur coordinateur et le chef de projet avaient alors mis au point un court dossier scientifique justifiant l'utilité d'une telle méthode diagnostique. Ils ont assisté à la réunion du REC afin de répondre aux questions sur ce point. En conclusion de cette mobilisation, le REC a émis un avis favorable sous conditions. Cette décision a entraîné un amendement au protocole pour que l'analyse soit réalisée par la méthode utilisée en pratique courante, conformément à la demande du REC. La modification substantielle a finalement dû être acceptée par toutes les AC et tous les Comités d'Éthique des pays participants à l'étude. Dans le cas où le traitement des données aurait été impacté par ce changement, le promoteur prévoyait d'annuler l'ouverture de l'EC dans les sites britanniques.

Cet exemple témoigne de la différence de perception d'un protocole par les Comités d'Éthique. Malgré des missions identiques, puisque définies par la réglementation européenne, les avis rendus peuvent être différents du fait des critères d'évaluation qui peuvent avoir plus ou moins d'importance selon le pays. Cette divergence d'opinion se constate à l'échelle internationale mais également à l'échelle nationale, que ce soit entre REC ou entre CPP.

Conclusion

Comme cette thèse l'expose en partie, le cycle de vie d'un médicament est encadré par de nombreuses règles. Élément essentiel du dossier permettant d'obtenir une autorisation de commercialisation, les essais cliniques sont extrêmement contrôlés et constituent une étape cruciale du développement du médicament. Afin de développer des thérapies de plus en plus efficaces, la stratégie consiste essentiellement à préciser la population cible. Le nombre de participants par pays est alors plus réduit. Les promoteurs se voient ainsi contraints d'ouvrir leurs études à la diffusion internationale afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Cependant chaque État supplémentaire signifie un plus grand nombre de procédures réglementaires pour le promoteur.

D'après les dispositions de la Directive 2001/20/CE et les recommandations de l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, le promoteur académique, institutionnel ou industriel doit obtenir l'autorisation de l'Autorité compétente et l'avis favorable du Comité d'Éthique dans tous les États concernés par l'essai clinique, avant d'inclure le premier participant à la recherche. Les modalités des dossiers de demande d'autorisation et d'avis sont explicitées dans les recommandations européennes, dites CT-1. Avec l'exemple des demandes d'autorisations et d'avis au Royaume-Uni et en France, ce travail met en évidence la disparité des systèmes d'évaluation initiale des études cliniques, malgré une législation internationale commune. Face à la baisse de la compétitivité européenne en recherche thérapeutique depuis 2007, le Parlement européen et le Conseil ont élaboré le règlement n°536/2014, qui sera applicable à compter du 28 mai 2016. Cette révolution réglementaire conduira à une réorganisation des Agences nationales, des Comités d'Éthique mais aussi des promoteurs.

Pour accélérer la mise sur le marché de nouvelles prises en charge thérapeutiques et ainsi le progrès médical, les Agences de la santé visent à faciliter la mise en œuvre de la recherche clinique, tendant vers une unicité des procédures. S'inscrivant dans cette démarche d'amélioration, la nouvelle réglementation européenne permettra d'harmoniser les procédures réglementaires et de raccourcir les délais avant le démarrage d'une recherche. Les Autorités compétentes des différent pays membres seront amenées à travailler en étroite collaboration sur l'évaluation des aspects techniques et scientifiques d'une étude.

Il est évident que la législation et la vision éthique de la recherche clinique seront encore amenées à évoluer avec la mise en place de nouvelles stratégies médicamenteuses et le développement de technologies initiant de nouvelles modalités thérapeutiques. La perception de la recherche biomédicale par le grand public constitue un second axe de travail pour les autorités de la santé. La clarification des procédures visant à protéger les participants à la recherche et une meilleure communication contribueront en effet à assoir la confiance de la population, permettant le développement de nouveaux essais cliniques et par ce biais, de médicaments.

Références bibliographiques

1. **EMA.** European Medicines Agency - Science Medicines Health. 2010 (Consulté : 10-2013). www.ema.europa.eu/ema.

2. **LOS ANGELES CORTES CASTILLO M., DI FABIO J.** Chapitre 12.1 - Regulation of small-molecule drugs versus biologicals versus biotech products. *[Handbook of pharmaceutical biotechnology - COX GAD S.J*. 2007. pp. 1373-1390.

3. **DUREUIL A.** Essais cliniques : Maintenir sa position mondiale. *Industrie Pharma & Chimie Pharma hebdo.* 01.12.2012 (Consulté : 2013-2104). http://www.industrie.com/pharma/essais-cliniques-maintenir-sa-position-mondiale,44799.

4. Articles L1121-1 à L1121-17 du Code de la Santé Publique relatifs aux principes généraux des recherches biomédicales. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).

5. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil. 04.04.2001 (JO des Communautés Européennes du 1er mai 2001).

6. **ANSM.** Accueil - ANSM. 2013 (Consulté : 2013-2014). www.ansm.sante.fr.

7. Articles L1122-1 à L1122-2 du Code de la Santé Publique relatifs à l'Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).

8. **BHATT A.** Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010, 1(1) : 6-10.

9. **WYATT HV.** James Lind and the prevention of scurvy. *Med Hist.* 1976, 20(4) : 433-438.

10. **HAURAY B.** L'Europe du Médicament. Politique - Expertise - Intérêts privés. 2006.

11. **WMA.** Déclaration d'Helsinki. 64ème assemblée générale de la WMA *Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains.* 10.2013.

12. **ICH.** Guideline for Good Clinical Practice. Edition 4, 10.06.1996.

13. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil. 06.11.2001 (JO des Communautés Européennes du 28 novembre 2001).

14. **EMA.** EudraCT. 2014 (Consulté : 03.2014). https://eudract.ema.europa.eu/.

15. **COMMISSION EUROPEENNE - Service des porte-parole.** Communiqué de presse - Pour renforcer l'attrait de la recherche clinique dans l'Union européenne, la Commission propose de revoir la réglementation des essais de médicaments. Bruxelles : s.n., 2012. IP/12/795.

16. Directive 95/46/CE du Parlement Européen et du Conseil. 24.10.1995 (JO des Communautés Européennes du 23 novembre 1995).

17. **DEGREGORIO T.** 2013 Clinical trials scoreboard - Infographic years in review. *Product Management & Strategy, Citeline.* 2014.

18. **LEEM.** Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale- Résultats de l'enquête menée en 2012. 2012.

19. **WALSH F.** Big rise in volunteers for medical trials. *BBC News Health.* 24.05.2013 (Consulté : 06.2014). http://www.bbc.com/news/health-22594635.

20. **MHRA.** 2013 - Applications Received by Phase. 2014 (Consulté : 2013-2014). www.mhra.gov.uk/home/groups/l-ctu/documents/websiteresources/con399605.pdf.

21. Décret n° 2006-477 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). 26.04.2006 (JORF du 27 avril 2006). p. 6332.
22. **MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES.** Arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. *JORF n°124 du 30 mai 2006 - Texte n°45.* 24 mai 2006. p. 8050.
23. **LEMAIRE F., MATEI M.** De la loi Huriet à la loi Jardé. *Réanimation.* 2012, 21 : 373-374.
24. **SENAT.** Contrôle de l'application de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine - Loi n° 2012-300 du 05/03/2012 parue au JO n° 0056 du 06/03/2012. 04.03.2014 (Consulté : 10.03.2014). http://www.senat.fr/application-des-lois/ppl08-177.html.
25. **BAZIN JE.** Ce que va changer la loi Jardé, si elle est appliquée un jour. 30.05.2013 (Consulté : 10.03.2014). http://www.sfar.org/accueil/article/1020/ce-que-va-changer-la-loi-jarde-si-elle-est-appliquee-un-jour.
26. **AFFSAPS.** Note introductive à l'avis aux promoteurs d'essais cliniques portant sur des médicaments. 2006.
27. Articles L1123-1 à L1123-14 du Code de la Santé Publique relatifs au Comités de protection des personnes et autorité compétente. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).
28. Articles L1125-1 à L1125-4 du Code de la Santé Publique relatifs aux Dispositions particulières à certaines recherches. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).
29. Articles L1126-1 à L1126-11 du Code de la Santé Publique relatifs aux Dispositions pénales. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).
30. Articles R1121-1 à R1121-19 du Code de la Santé Publique relatifs aux principes généraux. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).
31. Articles R1123-1 à L1123-64 du Code de la Santé Publique relatifs aux Comités de protection des peronnes et à l'Autorité compétente. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).
32. Articles R1125-1 à L1125-13 du Code de la Santé Publique relatifs aux Dispositions particulières à certaines recherches. 09.08.2004 (JORF du 11 août 2004).
33. **COMMISSION EUROPEENNE.** Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. 30 03 2010. [2010/C 82/01].
34. **INSERM.** Les Centres d'Investigation Clinique. 2014 (Consulté : 2014). http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/forces-de-la-recherche/centres-d-investigation-clinique-cic.
35. **MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTE.** Circulaire DGOS/PF4 n° 2011-329 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique. 29 07 2011.
36. **BERRA N.** Résultat des appels à projets pour la labellisation de Centres de Recherche Clinique (CRC) et pour le renforcement de l'investigation clinique. *Discours - Secrétariat d'Etat à la Santé.* 21.12.2011.
37. **ASSISTANCE PUBLIQUE DES HOPITAUX DE PARIS.** Les Centres de Recherche Clinique. 2014 (Consulté : 2014). www.rechercheclinique.aphp.fr.

38. **INCA.** Les Centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²). 22.07.2014 (Consulté : 26.07.2014). www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/structuration-de-la-recherche-clinique/les-centres-labellises-de-phase-precoce-clips.
39. **CeNGEPS.** Les réseaux d'investigation clinique. *CeNGEPS.* 2011 (Consulté : 2014). http://www.cengeps.fr/fr/reseaux-d-investigation.
40. **ANSM.** Point d'information - L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée. [Communiqué de presse]. 30 avril 2012.
41. **REPUBLIQUE FRANCAISE.** Code de la Santé Publique -Partie législative - Partie V : Produits de santé - Livre 3ème : Agenge nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. *Titre I : Missions et prérogatives (Articles L5311, L5312 et L5313) - Titre II : Organisation (Articles L5321, L5322, L5323 et L5324).*
42. Décret n°2012-597 relatif à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 27.04.2012 (JORF du 28 avril 2012).
43. **AFSSAPS.** Mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain - Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments - Tome1 : Texte. 2009.
44. —. Mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain - Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments - Tome 3 : Fiches pratiques. 2009.
45. **EMA.** Detailed guidance of the European clinical trials database (EudraCT Database). 2003.
46. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. 24.11.2006 (JORF du 30 novembre 2006).
47. **EMA.** Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. 2007.
48. **AFSSAPS.** Recommandations sur les essais cliniques de phase I. 2006.
49. **EMA.** Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. 2003.
50. **AFSSAPS.** Dossier portant sur les données relatives à la qualité chimique ou biologique et pharmaceutique et sur les pré-requis non cliniques des médicaments expérimentaux en vue des premiers essais cliniques en phase 1. 2004.
51. Article L.4113-6 du Code de la Santé Publique relatifs aux Règles communes liées à l'exercice de la profession. 26.02.2007 (JORF du 27 février 2007).
52. Loi n° 2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 29.12.2011 (JORF du 30 décembre 2011).
53. Article R.4127-15 du Code de la Santé Publique relatifs aux devoirs généraux des médecins. *Code de Déontologie Médicale.* 29.07.2004 (JORF du 8 août 2004).
54. **CNIL.** Méthodologie de référence MR-001 pour les traitements de données peronnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales. 2010.
55. Article 54 alinéa 5 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. 06.01.1978 (JORF du 7 janvier 1978 et version consolidée du 19 mars 2014).
56. **CCTIRS.** Le CCTIRS mode d'emploi. 2007.

57. Loi n° 94-548 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. *Chapitre IX (ex-chapitre Vbis).* 01.07.1994 (JORF du 2 juillet 1994).
58. **MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE.** Formulaire de demande d'avis pour le traitement des données à caractère personnel. 03.2014. [N° CERFA 13891*03].
59. **NHS - NIHR.** NIHR. 2014 (Consulté : 2014). www.nihr.ac.uk.
60. —. Clinical Trials Toolkit. *NIHR - Clinical Trials Toolkit.* 2014 (Consulté : 2014). http://www.ct-toolkit.ac.uk/.
61. **NHS - NRES - DAMOCLES STUDY GROUP.** Guidance for Research Ethics Committees. *Data monitoring committees in clinical trials.* 05.2010.
62. Regulation SI 2004/1031 regarding The Medicines for Human Use (Clinical Tirlas) Regulations. 31.03.2004 (Application au 1er mai 2004).
63. Directive 2005/28/CE du Parlement Européen et du Conseil. 08.04.2005 (JO des Commissions Européennes du 8 avril 2005).
64. **UKCRC.** Clinical Research Networks. *UKCRC.* 2014 (Consulté : 2014). www.ukcrc.org.
65. **NHS - NIHR.** Clinical Research Network. *NIHR-CRN.* 2014 (Consulté : 2014). www.crn.nihr.ac.uk.
66. **NHS - HRA.** NHS Health Research Authority. 2014 (Consulté : 03.2014). www.hra.nhs.uk.
67. —. Integrated Research Application System . *3.5.* 14.05.2013 (Consulté : 06.2013). www.myresearchproject.org.uk.
68. —. MHRA – Clinical Trial Authorisation. 2013 (Consulté : 2014). www.hra.nhs.uk/research-community/the-review-process.
69. **COMMISSION EUROPEENNE.** Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPS) and 'Non Investigational Medicinal Products' (NIMPS). *The rules governing medicinal products in the European Union.* 18.03.2011.
70. **NHS - NRES.** National Research Ethics Service. 2014 (Consulté : 2013-2014). http://www.nres.nhs.uk/.
71. **HEDGECOE A., CARVALHO F., LOBMAYER P., RAKA F.** Research ethics committees in Europe: implementing the directive, respecting diversity. *Jounal of Medical Ethics.* 2006, 32(8) : 483–486.
72. **PAPPWORTH MH.** "Human guinea pigs"--a history. *British Medical Journal.* 1990, Vol. 301(6766), pp. 1456-1460.
73. **UK DEPARTMENT OF HEALTH.** Health and Safety Guidance 91-5. *Known as 'The Red Book'.* 1991.
74. —. Health and Safety Guidance 97-23. 1997.
75. **NHS - HRA.** Health Research Authority - NHS REC. 2014 (Consulté : 2014). www.hra.nhs.uk/resources/research-legislation-and-governance/.
76. —. National Reseach Ethics Services. 2014 (Consulté : 2014). www.nres.nhs.uk.
77. **UK DEPARTMENT OF HEALTH.** Governance arrangements for Research Ethics Committees - GafREC. 05.2011.
78. **HRA - MRC.** Consent and Participant Information - Sheet Preparation Guidance. 2014.

79. Regulation SI 2002/1438 regarding The Health Service (Control of Patient Information). 23.05.2002 (Application au 1er juin 2002).
80. NHS Act. *Section 251*. 2006.
81. **NHS - HRA.** Research Ethics Committee (REC) Application Process Flowchart. *Version 6.* 19.05.2014.
82. —. Site-Specific Assessment (SSA). 2013 (Consulté : 2013-2014). www.hra.nhs.uk.
83. **HRA.** NHS / HSC R&D review. 2013 (Consulté : 2013). www.hra.nhs.uk/resources/applying-for-reviews/nhs-hsc-rd-review.
84. **MHRA.** Applying to conduct a clinical trial. 01.04.2013 (Consulté : 2013-2014). www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/.
85. **EMA - CHMP.** Guideline on data monitoring committees. 27.07.2005. [EMEA/CHMP/EWP/5872/03].
86. **CHASSANY O.** Lettre de la Direction de la Recherche Clinique d'Ile-de-France - APHP. *Nouvelle réglementation de la recherche clinique.* 2007. 2 : 29-32.
87. Règlement UE n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. 16.04.2014 (JO des Commissions Européennes du 27 mai 2014).
88. **DELVAL C.** ANSM - Direction de l'évaluation. *ATU, RTU, Essais cliniques - Points de situation.* 2014.
89. **AFSSAPS - LEEM - AFCRO.** Référentiel général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs. 2009.
90. **COMMISSION EUROPEENNE - Health and consumers directorate general.** Revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC - Summary of the replies to the public consultation on the "Concept Paper". 09.02.2011.
91. **AUTOUR M.** *Essai clinique international de phase I/II en oncologie - Réglementation, mise en œuvre, et résultats.* 2013. Thèse de pharmacie.
92. **ANSM.** Point d'information - L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée. *Communiqué de presse.* 30.04.2012.

Annexes

Annexe 1 : Organigramme général des différents acteurs de la recherche clinique..... II

Annexe 2 : Déclaration d'Helsinki III

Annexe 3 : Formulaire de demande d'autorisation de l'ANSM / ex-AFSSAPS et de demande d'avis à un CPP VIII

Annexe 4 : Liste des données autorisées par la méthodologie de référence MR001 XX

Annexe 5 : Interface IRAS.....XXI

Annexe 6 : Tableau synoptique des similitudes et des différences entre le lancement réglementaire d'un essai clinique en France et au Royaume-Uni XXII

Annexe 7 : Exemple d'un document publicitaire XXIII

<u>Annexe 1 :</u> Organigramme général des différents acteurs de la recherche clinique

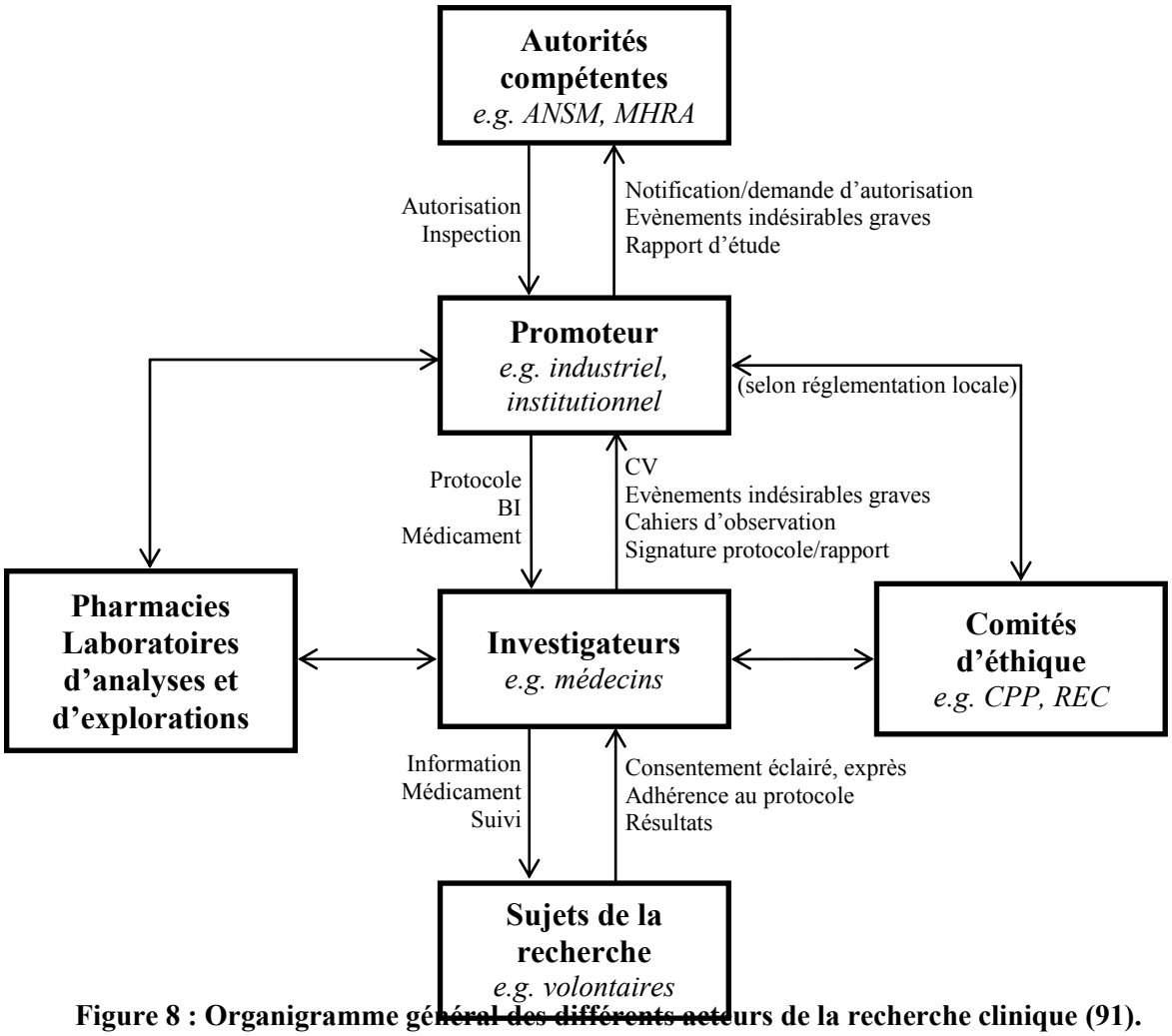


Figure 8 : Organigramme général des différents acteurs de la recherche clinique (91).

Annexe 2 : Déclaration d'Helsinki

ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE
DECLARATION D'HELSINKI
Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains

Adoptée par la 18e Assemblée générale de l'AMM, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et amendée par les
29e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Octobre 1975
35e Assemblée générale de l'AMM, Venise, Octobre 1983
41e Assemblée générale de l'AMM, Hong Kong, Septembre 1989
48e Assemblée générale de l'AMM, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996
52e Assemblée générale de l'AMM, Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000
53e Assemblée générale de l'AMM, Washington, États Unis, 2002 (ajout d'une note de clarification pour le paragraphe 29)
55e Assemblée générale de l'AMM, Tokyo, Japon 2004 (ajout d'une note de clarification concernant le paragraphe 30)
59e Assemblée générale de l'AMM, Séoul, Corée, Octobre 2008

A. INTRODUCTION

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki 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.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Aucun paragraphe ne peut être appliqué sans tenir compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Cette Déclaration s'adresse principalement aux médecins. L'AMM invite cependant les autres participants à la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

3. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients, y compris celles des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.

4. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes: «La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Éthique Médicale déclare qu'un «médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne».

5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en définitive, doit comprendre des études impliquant des êtres humains. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux populations qui y sont sous-représentées.

6. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, le bien-être de chaque personne impliquée dans la recherche doit prévaloir sur tous les autres intérêts.

7. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions courantes doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.

8. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

9. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits. Certaines populations faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et ont besoin d'une protection spéciale. Celles-ci incluent les personnes qui, d'elles-mêmes, ne sont pas en mesure de donner ou de refuser leur consentement et celles qui peuvent être vulnérables à la coercition ou à des influences indues.

10.Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins devraient tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.

B. PRINCIPES APPLICABLES A TOUS LES TYPES DE RECHERCHE MEDICALE

11.Il est du devoir des médecins participant à la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'auto-détermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche.

12.La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

13.Une prudence particulière s'impose dans la conduite de recherches susceptibles de nuire à l'environnement.

14.La conception et la conduite de toutes les études impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites dans un protocole de recherche. Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, d'autres conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées dans la recherche et les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à l'étude. Le protocole devrait mentionner les dispositions prévues après l'étude afin d'offrir aux personnes impliquées un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés.

15.Le protocole de recherche doit être soumis à un Comité d'Éthique de la recherche pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que l'étude ne commence. Ce Comité doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence indue. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche. Le Comité doit avoir un droit de suivi sur les études en cours. Le chercheur doit fournir au Comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout évènement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le Comité.

16.La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes scientifiquement qualifiées et expérimentées. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.

17.La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté.

18.Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les communautés impliquées dans la recherche, par rapport aux bénéfices prévisibles pour elles et les autres personnes ou communautés affectées par la pathologie étudiée.

19.Tout essai clinique doit être enregistré dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recruté la première personne impliquée dans la recherche.

20.Les médecins ne sont pas autorisés à participer à une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques inhérents ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante. Les médecins doivent cesser immédiatement une étude dès que les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des résultats positifs et bénéfiques ont été démontrés.

21.Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients inhérents pour les personnes impliquées dans la recherche.

22.La participation de personnes capables à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable ne peut être impliquée dans une étude sans qu'elle ait donné librement son consentement.

23.Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche, et pour minimiser l'impact de l'étude sur leur intégrité physique, mentale et sociale.

24.Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables, toute personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être correctement informé des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de l'étude, des désagréments qu'elle peut engendrer et de tout autre aspect pertinent de l'étude. La personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informé de son droit de refuser de participer à l'étude ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

25.Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, les médecins doivent normalement solliciter le consentement pour le prélèvement, l'analyse, le stockage et/ou la réutilisation. Il peut se présenter des situations où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement ou que cela mettrait en péril la validité de la recherche. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation d'un Comité d'Éthique de la recherche.

26.Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin devrait être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé devrait être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

27.Lorsque la recherche implique des personnes incapables, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de leur représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être inclues dans une étude qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si cette étude vise à améliorer la santé de la population qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.

28.Lorsqu'une personne considérée comme incapable est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.

29.La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire de la population sur laquelle porte cette recherche. Dans de telles circonstances, le médecin devrait solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, l'étude peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend incapables de donner leur consentement éclairé et l'étude doit être approuvée par un Comité d'Éthique de la recherche. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche devrait, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

30.Les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication des résultats de recherche. Les auteurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches sur les êtres humains. Ils ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux Directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs devraient être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication devrait mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non-conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

C. PRINCIPES ADDITIONNELS POUR LA RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE A DES SOINS MEDICAUX

31.Le médecin peut associer la recherche médicale à des soins médicaux uniquement dans la mesure où la recherche se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si le médecin a de bonnes raisons de penser que la participation à l'étude ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

32.Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée, sauf dans les circonstances suivantes :
- L'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée; ou
- l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.

33.À la fin de l'étude, les patients impliqués ont le droit d'être informés des conclusions de l'étude et de profiter de tout bénéfice en résultant, par exemple, d'un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés.

34.Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais interférer avec la relation patient-médecin.

35.Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Dans toute la mesure du possible, cette intervention devrait faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations devraient être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

Annexe 3 : Formulaire de demande d'autorisation de l'ANSM / ex-AFSSAPS et de demande d'avis à un CPP

FORMULAIRE DE DEMANDE D'AUTORISATION D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MÉDICAMENT A USAGE HUMAIN AUPRES DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE ET DE DEMANDE D'AVIS A UN COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	FAEC 280806

PARTIE À COMPLETER PAR L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS) / LE COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP)

Date de réception de la demande : Date de demande d'information pour validation :	Date de demande d'informations complémentaires :	Refus d'autorisation / avis défavorable : ☐ Date :
Date d'enregistrement du dossier complet : Date du début d'évaluation :	Date de réception des informations complémentaires / amendées :	Autorisation / avis favorable : ☐ Date :
Référence attribuée par l'AFSSAPS : Référence attribuée par le CPP :		Retrait de la demande ☐ Date :

PARTIE A COMPLETER PAR LE DEMANDEUR

Ce formulaire est destiné à la fois à la demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS et à la demande d'avis au Comité de protection des personnes (CPP). Veuillez cocher ci-après la case correspondant à l'objet de la demande.

DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AFSSAPS..... ☐
DEMANDE D'AVIS AU CPP..... ☐

A. IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

A.1 État membre dans lequel la demande est soumise : FRANCE
A.2 Numéro EudraCT[7] :
A.3 Titre complet de l'essai clinique :
A.4 Numéro de code du protocole de l'essai attribué par le promoteur, version et date[8] :
A.5 Nom ou titre abrégé de l'essai, le cas échéant :
A.6 Numérotation ISRCTN[9], le cas échéant :
A.7 S'agit-il d'une resoumission de la demande ? ☐ oui ☐ non Si oui, indiquer la lettre de resoumission[10] :

[7] Joindre le reçu de confirmation du numéro EudraCT.

[8] Toute traduction du protocole doit comporter la même date et le même numéro de version que ceux attribués à l'original du document.

[9] Numérotation internationale standardisée des essais cliniques contrôlés randomisés (International Standard Randomised Controlled Trial Number : ISRCTN). Les promoteurs peuvent utiliser une numérotation ISRCTN pour identifier leur essai clinique, en sus du numéro EudraCT, par exemple en cas d'essai multinational comprenant des centres d'investigations situés en dehors de la Communauté européenne. Les promoteurs peuvent obtenir ce numéro et des informations complémentaires sur le site Internet "Current Controlled Trials" à l'adresse suivante : http://www.controlled-trials.com/isrctn . Un lien vers ce site est disponible à partir du site Internet de la base de données EudraCT dont l'adresse est la suivante : http://www.eudract.emea.eu.int . Si le promoteur dispose d'un numéro ISRCTN, il doit l'indiquer à l'item A.6 du présent formulaire.

[10] En cas de resoumission d'une demande préalablement retirée (retrait d'une précédente demande d'avis à un CPP ou d'une précédente demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS), ou d'une demande ayant fait l'objet d'un avis défavorable d'un CPP ou d'un refus d'autorisation de l'AFSSAPS, indiquer une lettre comme suit : A pour la première resoumission, B pour la deuxième, C pour la troisième, et ainsi de suite.

B. IDENTIFICATION DU PROMOTEUR RESPONSABLE DE LA DEMANDE

B.1 Promoteur
B.1.1 Organisme :
B.1.2 Nom de la personne à contacter :
B.1.3 Adresse :
B.1.4 Numéro de téléphone :
B.1.5 Numéro de télécopie :
B.1.6 Mél :

B.2 Représentant légal[11] du promoteur dans la Communauté européenne pour l'essai concerné
B.2.1 Organisme :
B.2.2 Nom de la personne à contacter :
B.2.3 Adresse :
B.2.4 Numéro de téléphone :
B.2.5 Numéro de télécopie :
B.2.6 Mél :

B.3 Statut du promoteur	
B.3.1 Commercial[12]	☐
B.3.2 Non commercial	☐

C. IDENTIFICATION DU DEMANDEUR (cocher les cases appropriées)

C.1 Demande auprès de l'AFSSAPS ☐
C.1.1 Promoteur ☐
C.1.2 Représentant légal du promoteur ☐
C.1.3 Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande ☐
C.1.4 Préciser ci-après les informations relatives au demandeur, même si elles figurent ailleurs dans le formulaire :
C.1.4.1 Organisme :
C.1.4.2 Nom de la personne à contacter :
C.1.4.3 Adresse :
C.1.4.4 Numéro de téléphone :
C.1.4.5 Numéro de télécopie :
C.1.4.6 Mél :
C.1.5 Demande d'envoi d'une copie des données du formulaire sous format xml :
C.1.5.1 Souhaitez-vous recevoir une copie du fichier xml des données du formulaire sauvegardées sur la base EudraCT ? ☐ oui ☐ non
C.1.5.1.1 Si oui, indiquer les adresses mél auxquelles cette copie doit être adressée (5 adresses maximum) :
C.1.5.1.2 Souhaitez-vous que cet envoi soit sécurisé[13] ? ☐ oui ☐ non
Si non à la question C.1.5.1.2, le fichier xml vous sera transmis par courrier électronique non sécurisé.

11 Conformément aux dispositions de l'article 19 de la Directive 2001/20/CE.

12 On entend par promoteur commercial tout promoteur d'un essai qui s'inscrit, au moment de la soumission de la présente demande, dans le cadre d'un programme de développement d'un médicament en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

13 Il est alors nécessaire de posséder un compte Eudralink (pour toute information complémentaire, consulter le site Internet : www.eudract.emea.eu.int).

C.2 Demande auprès du CPP	☐
C.2.1 Promoteur	☐
C.2.2 Représentant légal du promoteur	☐
C.2.3 Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande	☐
C.2.4 Investigateur chargé de soumettre la demande, si applicable[14] :	
• Investigateur coordonnateur (en cas d'essai multicentrique)	☐
• Investigateur principal (en cas d'essai monocentrique)	☐
C.2.5 Préciser ci-après les informations relatives au demandeur, même si elles figurent ailleurs dans le formulaire :	
C.2.5.1 Organisme :	
C.2.5.2 Nom de la personne à contacter :	
C.2.5.3 Adresse :	
C.2.5.4 Numéro de téléphone :	
C.2.5.5 Numéro de télécopie :	
C.2.5.6 Mél :	

D. DONNEES RELATIVES A CHAQUE MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Les informations concernant chaque "produit vrac" [c'est-à-dire avant toute opération pharmaceutique spécifique à l'essai (mise en insu, conditionnement et étiquetage)], doivent être indiquées dans cette section, pour chaque médicament expérimental (ME) étudié, y compris pour chaque médicament utilisé comme comparateur et pour chaque placebo, le cas échéant. Si l'essai clinique porte sur plusieurs ME, répéter cette section, en attribuant à chaque ME un numéro d'ordre à l'item D.1.1. Si le médicament est une association, les informations doivent être données pour chaque substance active concernée.

D.1 IDENTIFICATION DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	
Indiquer ci-dessous quel ME est décrit dans cette section D. Le cas échéant, répéter cette section autant de fois qu'il y a de ME utilisé dans l'essai (numéroter chaque ME de 1 à n)	
D.1.1 Cette section concerne le ME numéro :	
D.1.2 ME étudié	☐
D.1.3 ME utilisé comme comparateur	☐
Pour le placebo, aller directement en section D.7	

D.2	**STATUT DU MÉDICAMENT EXPERIMENTAL** Si le ME dispose d'une AMM en France, mais que le nom de la spécialité et le titulaire de l'AMM ne sont pas déterminés dans le protocole de l'essai, aller à la section D.2.2.		
D.2.1	**Le ME utilisé dans l'essai dispose-t-il d'une AMM ?**	☐ oui	☐ non
D.2.1.1	Si oui en D.2.1, préciser pour le médicament utilisé dans l'essai :		
D.2.1.1.1	Nom de spécialité[15] :		
D.2.1.1.2	Nom du titulaire de l'AMM[9] :		
D.2.1.1.3	Numéro d'AMM (si AMM délivrée par un État membre)[9] :		
D.2.1.1.4	Le ME est-il modifié par rapport à son AMM ?	☐ oui	☐ non
D.2.1.1.4.1	Si oui, veuillez préciser :		
D.2.1.2	Quel pays a délivré l'AMM ?		
D.2.1.2.1	Est-ce la France ?	☐ oui	☐ non
D.2.1.2.2	Est-ce un autre État membre ?	☐ oui	☐ non

14 Selon les dispositions législatives nationales.

15 Cette donnée est disponible dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

D.2.2	**Cas où le ME utilisé dans l'essai clinique dispose d'une AMM en France, mais le protocole autorise l'utilisation de toute spécialité pour le ME, sous réserve qu'elle dispose d'une AMM en France, et il n'est donc pas possible d'identifier précisément le/les ME avant le début de l'essai**		
D.2.2.1	Dans le protocole, le traitement est-il défini uniquement par la substance active ?	☐ oui	☐ non
D.2.2.1.1	Si oui, indiquer le nom de la substance active en D.3.8 ou D.3.9		
D.2.2.2	Dans le protocole, les schémas de traitement permettent-ils différentes combinaisons de médicaments commercialisés, utilisés selon les pratiques cliniques locales dans certains ou dans tous les lieux de recherche en France ?	☐ oui	☐ non
D.2.2.2.1	Si oui, indiquer le nom de la substance active en D.3.8 ou D.3.9		
D.2.2.3	Les produits à administrer en tant que ME sont-ils définis comme appartenant à un groupe ATC ?	☐ oui	☐ non
D.2.2.3.1	Si oui, indiquer ce groupe ATC dans le champ des codes ATC (niveau 3 ou plus jusqu'au niveau pouvant être défini) de la section D.3.3		
D.2.2.4	Autre :	☐ oui	☐ non
D.2.2.4.1	Si oui, veuillez préciser :		

D.2.3	**Dossier du médicament expérimental soumis (DME)**		
D.2.3.1	DME complet	☐ oui	☐ non
D.2.3.2	DME simplifié[16]	☐ oui	☐ non
D.2.3.3	Résumé des caractéristiques du produit (RCP) uniquement	☐ oui	☐ non

D.2.4	**L'utilisation du ME a-t-elle déjà été autorisée dans le cadre d'un essai clinique précédent conduit par le promoteur dans la Communauté européenne ?**	☐ oui	☐ non
D.2.4.1	Si oui, préciser dans quel(s) État(s) membre(s) :		

D.2.5	**Le ME est-il désigné, dans l'indication étudiée dans l'essai, comme un médicament orphelin dans la Communauté européenne ?**	☐ oui	☐ non
D.2.5.1	Si oui, indiquer le numéro de désignation du médicament orphelin[17] :		

D.2.6	**Un avis scientifique a-t-il été rendu sur le ME dans le cadre de cet essai clinique ?**	☐ oui	☐ non
D.2.6.1	Si oui en D.2.6, veuillez préciser qui a rendu l'avis et en joindre une copie à votre dossier :		
D.2.6.1.1	Avis du CHMP[18] ?	☐ oui	☐ non
D.2.6.1.2	Avis d'une autorité compétente d'un État membre ?	☐ oui	☐ non

D.3	**DESCRIPTION DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL**
D.3.1	**Nom du ME, le cas échéant[19] :**
D.3.2	**Nom de code, le cas échéant[20] :**
D.3.3	**Code ATC, si enregistré officiellement[21]:**
D.3.4	**Forme pharmaceutique (utiliser les termes standard) :**
D.3.5	**Durée maximale du traitement pour une personne prévue par le protocole :**
D.3.6	**Dose maximale permise (préciser : dose journalière ou dose cumulée ; unités et voie d'administration) :**

16 Veuillez justifier la soumission d'un DME simplifié dans votre courrier de demande.

17 Conformément au registre communautaire des médicaments orphelins (Règlement (CE) n° 141/2000) : http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphre.g.htm

18 "Committee for Medicinal Products for Human Use" de l'Agence européenne des médicaments (EMEA).

19 A ne fournir qu'en l'absence de nom de spécialité. Il s'agit du nom utilisé couramment par le promoteur pour identifier le ME dans la documentation de l'essai clinique (protocole, brochure pour l'investigateur…).

20 A ne fournir qu'en l'absence de nom de spécialité. Il s'agit du code attribué par le promoteur et qu'il utilise couramment pour identifier le produit dans la documentation de l'essai clinique. Par exemple, ce code peut être utilisé en cas de combinaison de médicaments ou de médicaments et de dispositifs médicaux.

21 Disponible dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

D.3.7	**Voie d'administration (utiliser les termes standard) :**
D.3.8	**Nom de chaque substance active (DCI ou DCI proposée, le cas échéant) :**
D.3.9	**Autre(s) nom(s) disponible(s) pour chaque substance active (numéro CAS[22], code précédemment attribué par le promoteur, autre nom descriptif, etc. Indiquer tous les noms disponibles) :**
D.3.10	**Dosage (préciser tous les dosages utilisés) :**
D.3.10.1	Unité de concentration :
D.3.10.2	Type de concentration ("nombre exact ", "intervalle", "plus que" ou "jusqu'à") :
D.3.10.3	Concentration (nombre) :

D.3.11	**Catégorie de médicament expérimental**		
Le ME contient-il une substance active :			
D.3.11.1	d'origine chimique ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.2	d'origine biologique / biotechnologique[23] ?	☐ oui	☐ non
Est-ce :			
D.3.11.3	un médicament de thérapie cellulaire[17] ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.4	un médicament de thérapie génique[17] ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.5	un médicament radiopharmaceutique ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.6	un médicament immunologique (notamment vaccin, allergène, immun-sérum) ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.7	un médicament dérivé du sang ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.8	un autre médicament d'origine extractive ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.9	un médicament à base de plantes ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.10	un médicament homéopathique ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.11	un médicament contenant des organismes génétiquement modifiés ?	☐ oui	☐ non
Si oui en D.3.11.11			
D.3.11.11.1	L'autorisation relative au confinement de l'OGM a-t-elle été accordée ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.11.2	Est-elle en attente ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.12	un autre type de médicament ?	☐ oui	☐ non
D.3.11.12.1	Si oui, préciser :		

D.4	**MEDICAMENT EXPERIMENTAL D'ORIGINE BIOLOGIQUE / BIOTECHNOLOGIQUE, Y COMPRIS LES VACCINS**		
D.4.1	**Type de médicament**		
D.4.1.1	Produit d'origine extractive	☐ oui	☐ non
D.4.1.2	Produit recombinant	☐ oui	☐ non
D.4.1.3	Vaccin	☐ oui	☐ non
D.4.1.4	Organisme génétiquement modifié	☐ oui	☐ non
D.4.1.5	Médicament dérivé du sang	☐ oui	☐ non
D.4.1.6	Autre	☐ oui	☐ non
D.4.1.6.1	Si oui, préciser :		

D.5	**MEDICAMENT EXPERIMENTAL DE THERAPIE CELLULAIRE SOMATIQUE (SANS MODIFICATION GENETIQUE)**		
D.5.1	**Origine des cellules**		
D.5.1.1	Autologue	☐ oui	☐ non
D.5.1.2	Allogénique	☐ oui	☐ non
D.5.1.3	Xénogénique	☐ oui	☐ non
D.5.1.3.1	Si oui, préciser les espèces d'origine :		
D.5.2	**Type de cellules**		
D.5.2.1	Cellules souches	☐ oui	☐ non
D.5.2.2	Cellules différenciées	☐ oui	☐ non
D.5.2.2.1	Si oui, préciser le type de cellules (exemple : kératinocytes, fibroblastes, chondrocytes…) :		
D.5.2.3	Autre	☐ oui	☐ non
D.5.2.3.1	Si oui, préciser :		

22 "Chemical Abstract Service".

23 Compléter également les sections D.4 et, le cas échéant, les sections D.5 et D.6.

D.6	**MEDICAMENT EXPERIMENTAL DE THERAPIE GENIQUE**	
D.6.1	**Gène(s) d'intérêt :**	
D.6.2	**Thérapie génique in vivo**	☐ oui ☐ non
D.6.3	**Thérapie génique ex vivo**	☐ oui ☐ non
D.6.4	**Type de vecteur utilisé**	
D.6.4.1	Acide nucléique (exemple : plasmide)	☐ oui ☐ non
Si oui, préciser s'il s'agit :		
D.6.4.1.1	d'un acide nucléique nu	☐ oui ☐ non
D.6.4.1.2	d'un acide nucléique complexe	☐ oui ☐ non
D.6.4.2	Vecteur viral	☐ oui ☐ non
D.6.4.2.1	Si oui, préciser le type : adénovirus, rétrovirus, AAV…:	
D.6.4.3	Autre	☐ oui ☐ non
D.6.4.3.1	Si oui, préciser :	

D.6.5	**Cellules génétiquement modifiées**	☐ oui ☐ non
Si oui, préciser l'origine des cellules		
D.6.5.1	Autologue	☐ oui ☐ non
D.6.5.2	Allogénique	☐ oui ☐ non
D.6.5.3	Xénogénique	☐ oui ☐ non
D.6.5.3.1	Si oui, préciser les espèces d'origine :	
D.6.5.4	Autre type de cellules (cellules souches hématopoïétiques, …)	☐ oui ☐ non
	Si oui, préciser :	

D.6.6	**Remarques relatives à de nouveaux aspects concernant le ME de thérapie génique** (texte libre) **:**

D.7	**DONNEES RELATIVES AU PLACEBO** (répéter la section autant de fois que nécessaire, le cas échéant)	
D.7.1	**Un placebo est-il utilisé ?**	☐ oui ☐ non
D.7.2	**Cette section concerne le placebo numéro :** ( )	
D.7.3	**Forme pharmaceutique :**	
D.7.4	**Voie d'administration :**	
D.7.5	**De quel ME est-ce le placebo ? Préciser le numéro du ME, tel qu'indiqué en D.1 :** ( )	
D.7.5.1	Composition, hormis la ou les substances actives :	
D.7.5.2	Est-elle identique à celle du ME étudié ?	☐ oui ☐ non
D.7.5.2.1	Si non, préciser les principaux composants :	

D.8 ETABLISSEMENT OÙ LA PERSONNE QUALIFIEE LIBERE LES LOTS DE MEDICAMENT EXPERIMENTAL[24]

Cette section concerne les ME **finis**, c'est-à-dire les médicaments (randomisés) conditionnés, étiquetés et libérés spécifiquement pour l'essai clinique. S'il y a plusieurs établissements en charge de la libération ou plusieurs ME à libérer, répéter cette section autant de fois que nécessaire et préciser le numéro du ME concerné, tel qu'indiqué en D.1 ou D.7.2. En cas de pluralité d'établissements libérateurs, préciser le ME libéré par chaque établissement concerné.

D.8.1 Ne pas remplir la section D.8.2 si le ME (conditions cumulatives) :

- *bénéficie d'une AMM dans l'Union européenne* ***et***
- *provient du marché de l'Union européenne* ***et***
- *est utilisé sans modification dans le cadre de l'essai (exemple : non mis en gélule)* ***et***
- *le conditionnement et l'étiquetage sont effectués dans des établissements de santé, pour leur usage exclusif, comme prévu à l'article 9.2 de la Directive 2005/28/CE relative aux bonnes pratiques cliniques.*

Si l'ensemble de ces conditions sont réunies, cocher la case ci-contre ☐ et indiquer le numéro de chaque ME concerné, y compris de chaque placebo, tel qu'indiqué en D.1.1 et D.7.2 : ( )

24 Conformément au § 38 de l'Annexe 13 du Volume 4 de la Réglementation des médicaments dans la Communauté européenne.

D.8.2	**Qui est responsable au sein de la Communauté européenne de la libération du ME fini ?** L'établissement est responsable de la libération de (préciser le numéro de chaque ME concerné, y compris de chaque placebo, tel qu'indiqué en D.1.1 et D.7.2) : **Veuillez cocher la case appropriée :**
D.8.2.1	Fabricant ☐
D.8.2.2	Importateur ☐
D.8.2.3	Nom de l'établissement :
D.8.2.3.1	Adresse :
D.8.2.4	Indiquer le numéro d'autorisation du fabricant :
D.8.2.4.1	Si pas d'autorisation, préciser les motifs :

*Si le médicament ne bénéficie pas d'une AMM dans l'Union européenne, mais qu'il est fourni en vrac **et** que le conditionnement et l'étiquetage sont effectués par un établissement de santé, pour son usage exclusif, conformément aux dispositions de l'article 9.2 de la Directive 2005/28/CE relative aux bonnes pratiques cliniques, indiquer l'établissement où le médicament à été certifié en vue de sa libération par la personne qualifiée pour son utilisation dans l'essai clinique en D.8.2.*

E. INFORMATIONS GENERALES RELATIVES A L'ESSAI

Cette section est destinée à fournir des informations concernant les objectifs, domaine et méthodologie de l'essai. Si le protocole prévoit la réalisation d'une sous-étude en France, indiquer les informations relatives à cette sous-étude en section E.2.3. Veuillez également cocher la case appropriée en section E.2 relative à l'objectif de l'essai.

E.1	**CONDITION MEDICALE OU PATHOLOGIE ETUDIEE**
E.1.1	Préciser la ou les conditions médicales étudiées[25] (texte libre) :
E.1.2	Version MedDRA, niveau, terme et classification[26] (répéter autant de fois que nécessaire) :
E.1.3	L'une des conditions médicales étudiées est-elle une maladie rare[27] ? ☐ oui ☐ non

E.2	**OBJECTIF(S) DE L'ESSAI**
E.2.1	**Objectif principal :**
E.2.2	**Objectifs secondaires :**
E.2.3	**Une sous-étude est-elle prévue ?** ☐ oui ☐ non
E.2.3.1	Si oui, préciser le titre complet, la date et la version de chaque sous-étude et leurs objectifs :

E.3	**PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION** (énumérer les plus importants)

E.4	**PRINCIPAUX CRITERES DE NON INCLUSION** (énumérer les plus importants)

E.5	**CRITERE(S) D'EVALUATION PRINCIPAL(AUX)**

25 Si la recherche porte sur des volontaires sains, l'indication envisagée pour le médicament à l'essai doit être indiquée.

26 Il est recommandé aux demandeurs de fournir le terme du plus bas niveau de MedDRA le cas échéant, et le code de classification. Ces informations sont disponibles sur le site Internet d'EudraCT de l'EMEA (http://www.eudract.emea.eu.int).

27 Conformément au document intitulé "Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for Orphan drug designation" [Points à prendre en considération pour le calcul et le rapport de la prévalence d'une condition de médicament orphelin] (COM/436/01) disponible sur Internet à l'adresse suivante : www.emea.eu.int/htms/human/comp/orphapp.htm

E.6	**DOMAINE(S) D'ETUDE –** Cocher la ou les cases appropriées	
E.6.1	Diagnostic	☐
E.6.2	Prophylaxie	☐
E.6.3	Thérapeutique	☐
E.6.4	Sécurité	☐
E.6.5	Efficacité	☐
E.6.6	Pharmacocinétique	☐
E.6.7	Pharmacodynamie	☐
E.6.8	Bioéquivalence	☐
E.6.9	Dose-effet	☐
E.6.10	Pharmacogénétique	☐
E.6.11	Pharmacogénomie	☐
E.6.12	Pharmaco-économie	☐
E.6.13	Autre	☐
E.6.13.1	Si autre, préciser :	

E.7	**TYPE D'ESSAI[28] ET PHASE**	
E.7.1	**Pharmacologie humaine (Phase I)**	☐
Il s'agit de :		
E.7.1.1	la première administration à l'homme	☐
E.7.1.2	une étude de bioéquivalence	☐
E.7.1.3	Autre	☐
E.7.1.3.1	Si autre, préciser :	
E.7.2	**Essai thérapeutique exploratoire (Phase II)**	☐
E.7.3	**Essai thérapeutique de confirmation (Phase III)**	☐
E.7.4	**Essai thérapeutique conformément à l'AMM (Phase IV)**	☐

E.8	**METHODOLOGIE DE L'ESSAI**	
E.8.1	**Comparatif**	☐ oui ☐ non
Si oui, préciser :		
E.8.1.1	Tirage au sort	☐ oui ☐ non
E.8.1.2	Ouvert	☐ oui ☐ non
E.8.1.3	Simple insu	☐ oui ☐ non
E.8.1.4	Double insu	☐ oui ☐ non
E.8.1.5	A groupes parallèles	☐ oui ☐ non
E.8.1.6	Plan croisé	☐ oui ☐ non
E.8.1.7	Autre	☐ oui ☐ non
E.8.1.7.1	Si autre, préciser :	
E.8.2	**Si comparatif, préciser le comparateur utilisé**	
E.8.2.1	Autre(s) médicament(s)	☐ oui ☐ non
E.8.2.2	Placebo	☐ oui ☐ non
E.8.2.3	Autre	☐ oui ☐ non
E.8.2.3.1	Si autre, préciser :	
E.8.3	**L'essai est-il monocentrique (voir aussi section G) ?**	☐ oui ☐ non
E.8.4	**L'essai est-il multicentrique (voir aussi section G) ?**	☐ oui ☐ non
E.8.4.1	Nombre prévu de lieux de recherche en France :	
E.8.5	**Est-il prévu de mener l'essai dans plusieurs État membres ?**	☐ oui ☐ non
E.8.5.1	Nombre prévu de lieux de recherche dans la Communauté européenne :	
E.8.6	**Est-il prévu de mener l'essai dans des pays tiers ?**	☐ oui ☐ non
E.8.7	**Un Comité de surveillance indépendant a-t-il été constitué ?**	☐ oui ☐ non
E.8.8	**Définition de la fin de l'essai, et justification si celle-ci ne correspond pas à la date de la dernière visite de la dernière personne participant à l'essai[29] :**	
E.8.9	**Estimation initiale de la durée de l'essai[30] (en années, mois et jours) :**	
E.8.9.1	en France :	années mois jours
E.8.9.2	dans tous les pays concernés par l'essai :	années mois jours

28 Selon la page 5 de la note explicative communautaire intitulée « Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95) ».

29 Si non précisée dans le protocole.

30 Depuis la 1ère inclusion jusqu'à la dernière visite du dernier participant.

F. PERSONNES PARTICIPANT A L'ESSAI

F.1	**Tranche d'âge étudiée**	
F.1.1	**Moins de 18 ans**	☐ oui ☐ non
Si oui, préciser :		
F.1.1.1	In Utero	☐ oui ☐ non
F.1.1.2	Nouveaux-nés prématurés (jusqu'à l'âge gestationnel ≤ 37 semaines)	☐ oui ☐ non
F.1.1.3	Nouveau-nés (0-27 jours)	☐ oui ☐ non
F.1.1.4	Nourrissons (28 jours - 23 mois)	☐ oui ☐ non
F.1.1.5	Enfants (2-11 ans)	☐ oui ☐ non
F.1.1.6	Adolescents (12-17 ans)	☐ oui ☐ non
F.1.2	**De 18 à 65 ans**	☐ oui ☐ non
F.1.3	**Plus de 65 ans**	☐ oui ☐ non

F.2	**Sexe**	
F.2.1	**Femmes**	☐
F.2.2	**Hommes**	☐

F.3	**GROUPE DE PERSONNES PARTICIPANT A L'ESSAI**	
F.3.1	**Volontaires sains**	☐ oui ☐ non
F.3.2	**Volontaires malades**	☐ oui ☐ non
F.3.3	**Populations particulières**	☐ oui ☐ non
F.3.3.1	Femmes en âge de procréer	☐ oui ☐ non
F.3.3.2	Femmes en âge de procréer utilisant un moyen de contraception	☐ oui ☐ non
F.3.3.3	Femmes enceintes	☐ oui ☐ non
F.3.3.4	Femmes allaitantes	☐ oui ☐ non
F.3.3.5	Personnes en situation d'urgence	☐ oui ☐ non
F.3.3.6	Personnes incapables de donner personnellement leur consentement	☐ oui ☐ non
F.3.3.6.1	Si oui, préciser :	
F.3.3.7	Autre	☐ oui ☐ non
F.3.3.7.1	Si oui, préciser :	

F.4	**NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE**	
F.4.1	**En France**	( )
F.4.2	**En cas d'essai mené dans plusieurs pays :**	
F.4.2.1	Dans la Communauté européenne	( )
F.4.2.2	Pour l'ensemble de l'essai clinique	( )

F.5	**TRAITEMENT OU SOIN(S) PREVU(S) POUR LES PERSONNES A LA FIN DE LEUR PARTICIPATION A L'ESSAI[31]. Si cela diffère du traitement habituel de la condition médicale étudiée, veuillez préciser** (texte libre) **:**

G. LIEUX DE RECHERCHES ENVISAGES / INVESTIGATEURS EN FRANCE

G.1	**INVESTIGATEUR COORDONNATEUR (si essai multicentrique) et investigateur principal** (**si essai monocentrique)**
G.1.1	**Prénom** :
G.1.2	**Second prénom, le cas échéant** :
G.1.3	**Nom** :
G.1.4	**Qualification, spécialité** :
G.1.5	**Adresse professionnelle** :

31 Si non précisé dans le protocole.

G.2	**INVESTIGATEURS PRINCIPAUX (si essai multicentrique ; répéter cette section autant de fois que nécessaire)**
G.2.1	**Prénom** :
G.2.2	**Second prénom, le cas échéant** :
G.2.3	**Nom** :
G.2.4	**Qualification, spécialité** :
G.2.5	**Adresse professionnelle** :

G.3	**PLATEAU TECHNIQUE UTILISE AU COURS DE L'ESSAI** **Laboratoire ou autre plateau technique où sont effectuées de façon centralisée les mesures ou évaluations des paramètres ou critères principaux étudiés dans l'essai** (à compléter pour chaque organisme, répéter la section si nécessaire)
G.3.1	**Organisme** :
G.3.2	**Nom de la personne à contacter** :
G.3.3	**Adresse** :
G.3.4	**Numéro de téléphone** :
G.3.5	**Tâches confiées** :

G.4	**PRESTATAIRE A QUI LE PROMOTEUR A CONFIE CERTAINES OBLIGATIONS ET FONCTIONS AFFERENTES A L'ESSAI** (à compléter pour chaque organisme, répéter la section si nécessaire)	
G.4.1	**Le promoteur a-t-il confié en partie ou en totalité des obligations et des fonctions majeures lui incombant au titre de l'essai à un autre organisme ou à un tiers ?**	☐ oui ☐ non
Préciser pour chaque organisme :		
G.4.1.1	Organisme :	
G.4.1.2	Nom de la personne à contacter :	
G.4.1.3	Adresse :	
G.1.4.4	Numéro de téléphone :	
Obligations / fonctions confiées :		
G.4.1.5	Ensemble des tâches du promoteur	☐ oui ☐ non
G.4.1.6	Monitoring	☐ oui ☐ non
G.4.1.7	Réglementaire (ex : préparation des dossiers soumis à l'AFSSAPS et au CPP)	☐ oui ☐ non
G.4.1.8	Recrutement des investigateurs	☐ oui ☐ non
G.4.1.9	IVRS[32] - tirage au sort du traitement	☐ oui ☐ non
G.4.1.10	Gestion/collecte des données	☐ oui ☐ non
G.4.1.11	Saisie électronique des données	☐ oui ☐ non
G.4.1.12	Déclaration des effets indésirables graves inattendus	☐ oui ☐ non
G.4.1.13	Audit de l'assurance qualité	☐ oui ☐ non
G.4.1.14	Analyses statistiques	☐ oui ☐ non
G.4.1.15	Rédaction médicale	☐ oui ☐ non
G.4.1.16	Autres devoirs confiés	☐ oui ☐ non
G.4.1.16.1	Si oui, veuillez préciser :	

H. AFSSAPS / CPP CONCERNE PAR LA DEMANDE

H.1	**TYPE DE DEMANDE**	
Si cette demande est adressée à l'AFSSAPS, cocher la case "CPP" et indiquer les informations relatives au CPP concerné, et vice-versa.		
H.1.1	**AFSSAPS**	☐
H.1.2	**CPP**	☐

H.2	**INFORMATIONS RELATIVES A L'AFSSAPS / AU CPP**
H.2.1	**Nom et adresse** :
H.2.2	**Date de soumission** :

32 IVRS: Interactive Voice Response System.

H.3	AUTORISATION / AVIS	
H.3.1	**A demander**	☐
H.3.2	**En cours**	☐
H.3.3	**Obtenu(e)**	☐
Si obtenu(e), préciser :		
H.3.3.1	Date de la décision / avis :	
H.3.3.2	Autorisation / avis favorable	☐
H.3.3.3	Refus d'autorisation / avis défavorable	☐
Si refus d'autorisation / avis défavorable, préciser :		
H.3.3.3.1	Les motifs :	
H.3.3.3.2	La date éventuelle envisagée de resoumission de le demande :	

I. SIGNATURE DU DEMANDEUR EN FRANCE

I.1 Par la présente, j'atteste /j'atteste au nom du promoteur (biffer la mention inutile) ce qui suit :

- les informations fournies ci-dessus à l'appui de la demande sont exactes ;
- l'essai sera réalisé conformément au protocole, à la réglementation nationale et aux principes de bonnes pratiques cliniques ;
- il est raisonnable de mettre en oeuvre l'essai clinique proposé ;
- je m'engage à déclarer les effets indésirables graves inattendus et à soumettre les rapports de sécurité, conformément à la réglementation applicable ;
- je m'engage à soumettre un résumé du rapport final de l'essai à l'AFSSAPS au plus tard 1 an après la fin de l'essai dans tous les pays.

I.2	DEMANDEUR AUPRES DE L'AFSSAPS (tel qu'indiqué en C.1)
I.2.1	Date :
I.2.2	Signature[33] :
I.2.3	Nom :

I.3	DEMANDEUR AUPRES DU CPP (tel qu'indiqué en C.2)
I.3.1	Date :
I.3.2	Signature[34] :
I.3.3	Nom :

1. J. LISTE DES INFORMATIONS

(Informations requises par l'autorité compétente (AC) et le Comité d'Éthique (CE)[35] de chaque État membre conformément à la pièce jointe n°1 de l'indication détaillée intitulée « Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial »)

AC	CE		INFORMATIONS FOURNIES
		1	**Informations générales**
☐	☐	**1.1**	Reçu de confirmation du numéro EudraCT
☐	☐	**1.2**	Courrier de demande
☐	☐	**1.3**	Formulaire de demande
☐	☐	**1.4**	Liste des autorités compétentes de la Communauté européenne auxquelles la demande a été soumise et détails de leur décision
☐	☐	**1.5**	Copie de l'avis du « Comité d'Éthique » dans l'État membre (EM) concerné, dès que disponible
☐	☐	**1.6**	Copie de tout avis scientifique
☐	☐	**1.7**	Si le demandeur n'est pas le promoteur, autorisation écrite permettant au demandeur d'agir pour le compte du promoteur

33 Pour une demande auprès de l'AFSSAPS, le demandeur appose sa signature uniquement en I.2.2.

34 Pour une demande auprès du CPP, le demandeur appose sa signature uniquement en I.3.2.

35 Cocher les cases appropriées selon que l'information a été fournie au Comité d'éthique et/ou à l'autorité compétente.

☐	☐	**2**	**Informations relatives aux personnes participant à l'essai**
☐	☐	**2.1**	Formulaire de recueil du consentement éclairé
☐	☐	**2.2**	Document d'information des personnes participant à l'essai
☐	☐	**2.3**	Modalités de recrutement des personnes participant à l'essai
☐	☐	**3**	**Informations relatives au protocole**
☐	☐	**3.1**	Protocole comprenant l'ensemble des modifications apportées
☐	☐	**3.2**	Résumé du protocole dans la langue nationale
☐	☐	**3.3**	Revue de l'essai par des pairs, le cas échéant
☐	☐	**3.4**	Evaluation éthique réalisée par l'investigateur principal/coordonnateur, si non fourni dans le formulaire ou le protocole
☐	☐	**4**	**Informations relatives au ME**
☐	☐	**4.1**	Brochure pour l'investigateur
☐	☐	**4.2**	Dossier du médicament expérimental (DME)
☐	☐	**4.3**	DME simplifié pour les produits connus (cf. tableau 1 de l'indication détaillée susmentionnée)
☐	☐	**4.4**	Résumé des caractéristiques du produit (RCP) [pour les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) au sein de la Communauté]
☐	☐	**4.5**	Liste de tous les essais actuellement conduits par le promoteur avec le même ME
☐	☐	**4.6**	Si le ME est fabriqué au sein de l'UE et ne bénéficie pas d'une AMM dans l'UE
☐	☐	**4.6.1**	Copie de l'autorisation du fabricant, telle que visée à l'article 13.1 de la Directive 2001/20/CE, indiquant la portée de cette autorisation
☐	☐	**4.7**	Si le ME n'est pas fabriqué au sein de l'UE et ne bénéficie pas d'une AMM dans l'UE :
☐	☐	**4.7.1**	Déclaration de la personne qualifiée attestant que l'établissement de fabrication fonctionne conformément à des règles de BPF au moins équivalentes à celles de l'UE, ou que chaque lot a fait l'objet d'analyses, tests et vérifications pertinents permettant de s'assurer de leur qualité
☐	☐	**4.7.2**	Déclaration de BPF en cas de substance active biologique
☐	☐	**4.7.3**	Copie de l'autorisation de fabrication de l'importateur, telle que visée à l'article 13.1 de la Directive 2001/20/CE, indiquant la portée de cette autorisation
☐	☐	**4.8**	Certificat d'analyse relatif au ME, dans des cas exceptionnels :
☐	☐	**4.8.1**	Lorsque les impuretés ne sont pas justifiées par les spécifications ou lorsque des impuretés inattendues (non couvertes par les spécifications) sont détectées
☐	☐	**4.9**	Données sur la sécurité virale, le cas échéant
☐	☐	**4.10**	Autorisations s'appliquant à des essais ou produits dotés de caractéristiques spéciales (le cas échéant), par ex. OGM, produits radiopharmaceutiques

AC	CE		INFORMATIONS FOURNIES
☐	☐	**4.11**	Certificat ESST, le cas échéant
☐	☐	**4.12**	Exemples d'étiquette dans la langue nationale
☐	☐	**5**	**Informations relatives aux installations et au personnel**
☐	☐	**5.1**	Installations où se déroule l'essai
☐	☐	**5.2**	CV de l'investigateur coordonnateur dans l'EM concerné (pour les essais multicentriques)
☐	☐	**5.3**	CV de chaque investigateur responsable de la conduite d'un essai dans un lieu de recherche de l'EM concerné (investigateur principal)
☐	☐	**5.4**	Informations relatives aux collaborateurs de l'investigateur principal
☐	☐	**6**	**Informations relatives aux finances**
☐		**6.1**	Dispositions prévues en vue d'une indemnisation ou réparation en cas de dommage ou de décès imputable à l'essai clinique
☐	☐	**6.2**	Toute assurance ou indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur
☐	☐	**6.3**	Indemnisation ou rétribution des investigateurs
☐	☐	**6.4**	Indemnisation ou rétribution des personnes participant à l'essai
☐	☐	**6.5**	Accord entre le promoteur et les lieux de recherches
☐	☐	**6.6**	Accord entre les investigateurs et les lieux de recherches
☐	☐	**6.7**	Certificat d'accord entre le promoteur et l'investigateur s'il ne figure pas dans le protocole

Annexe 4 : Liste des données autorisées par la méthodologie de référence MR001

Les données traitées relatives aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale peuvent relever exclusivement des catégories suivantes :

- Identité : numéro et/ou code alphanumérique1, à l'exclusion du nom complet et du numéro de sécurité sociale;
- Santé : thérapie suivie dans le cadre de la recherche et concomitante, résultats d'examens, événements indésirables, antécédents personnels ou familiaux, maladies ou événements associés ;
- Informations signalétiques : âge ou date de naissance, lieu de naissance, sexe, poids, taille ;
- Date d'inclusion dans la recherche ;
- Origine ethnique (dans les seuls cas où elle est justifiée par la finalité de la recherche) ;
- Variations génétiques incluant les polymorphismes génétiques et/ou variations de l'expression des gènes, en relation à la réponse à un médicament ou à un produit (dans le cadre de la recherche pharmaco-génétique) ou avec la thérapeutique, dans les seuls cas où la collecte de ces données est nécessaire au regard de la finalité de la recherche.
- Situation familiale :
    - Célibataire, vie maritale, veuf (veuve), divorcé(e),
    - Foyer : seul, couple (avec ou sans enfants, nombre d'enfants et nombre d'enfants vivant au foyer),
    - vivant avec d'autres personnes,
    - Nombre de personnes à charge ;
    - Niveau de formation (primaire, secondaire, supérieur) ;
    - Catégorie socio-professionnelle (catégories INSEE) ;
- Situation économique et financière : mode de protection sociale, existence d'une assurance complémentaire (mutuelle, assurance privée) ;
    - Affiliation à un régime de la sécurité sociale à l'exclusion du numéro de sécurité sociale,
    - Montant des indemnités perçues,
    - Participation à d'autres recherches,
- Vie professionnelle : profession actuelle, historique, chômage, trajets et déplacements professionnels ;
- Déplacement (vers le lieu de soin : mode, durée, distance)
- Consommation de tabac, alcool, drogues
- Habitudes de vie et comportements :
    - Dépendance (seul, en institution, autonome, grabataire),
    - Assistance (aide-ménagère, familiale)
    - Exercice physique (intensité, fréquence, durée),
    - Régime et comportement alimentaire ;
- Mode de vie : urbain, semi-urbain, nomade, sédentaire ; habitat (maison particulière ou immeuble, étage, ascenseur) ;
- Vie sexuelle (dans les seuls cas où elle est justifiée par la finalité de la recherche) ;
- Echelle de qualité de vie validée

Annexe 5 : Interface IRAS

<u>Annexe 6 :</u> Tableau synoptique des similitudes et des différences entre le lancement réglementaire d'un essai clinique en France et au Royaume-Uni

Tableau XVI : Similitudes et différences entre le lancement réglementaire d'un essai clinique en France et au Royaume-Uni.

	France	Royaume-Uni
ORGANISMES et RÉSEAUX		
Autorités compétentes	ANSM *Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé*	MHRA *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
Comités d'éthique	CPP *Comité de Protection des Personnes* Sous la responsabilité du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche	REC *Research Ethics Committee* Sous la responsabilité du NHS/HSC au travers du NRES *via* l'UKECA
Relatifs aux sites et aux investigateurs	CNO des professions de santé impliquées (CNOM majoritairement)	NHS R&D
Réseaux	Organisations multiples (CRC, CIC, CLIP²) Coordonnées en partie par le CeNGEPS, l'INCa, l'INSERM, etc.	UKCRN *UK Clinical Research Network* Coordonnant les réseaux régionaux : • NIHR CRN (Angleterre) • NICRN (Irlande du Nord) • SCRN (Ecosse) • CRC Cymru (Pays de Galle)
RÉGLEMENTATION EN VIGUEUR		
Européenne	Directive Européenne 2001/20/CE	Directive Européenne 2001/20/CE
Nationale	Code de la Santé Publique (Titre II) Loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n° 2006-477 Loi n°2012-300 dite « loi Jardé »	Loi SI 2004/1031 *The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations* Amendements relatifs : SI 2006/1928, SI 2006/2984, SI 2008/941
RECOMMANDATIONS APPLIQUÉES		
Bonnes pratiques cliniques	D'après les ICH E6	D'après les ICH E6
DÉLAIS		
Autorités compétentes	60 jours *Temps avant 1er tour de questions > 40 j*	60 jours *Temps avant 1er tour de questions ≈ 30 j*
Comités d'éthique	60 jours	60 jours
Relatifs aux sites et aux investigateurs	2 mois (plus si affluence)	NA *(si dépôt simultané avec la demande d'avis au REC)* 14 jours *(si dépôt après réception de l'avis favorable du REC) : EC de phase I* 25 jours *(si dépôt après réception de l'avis favorable du REC) : EC autres que ceux de phase I*
AUTRES POINTS		
Relatif au traitement des données	CNIL (et CCTIRS) *Selon la méthode de référence MR-001*	Sous la responsabilité du REC
Moyen	Formulaires électroniques ou papier indépendants	Plate-forme IRAS et formulaires interactifs automatisés
Conventions financières	Modèles et grille des surcoûts (CeNGEPS)	Recommandations (UKCRC) et accords-cadres très répandus

<u>Annexe 7 :</u> Exemple d'un document publicitaire

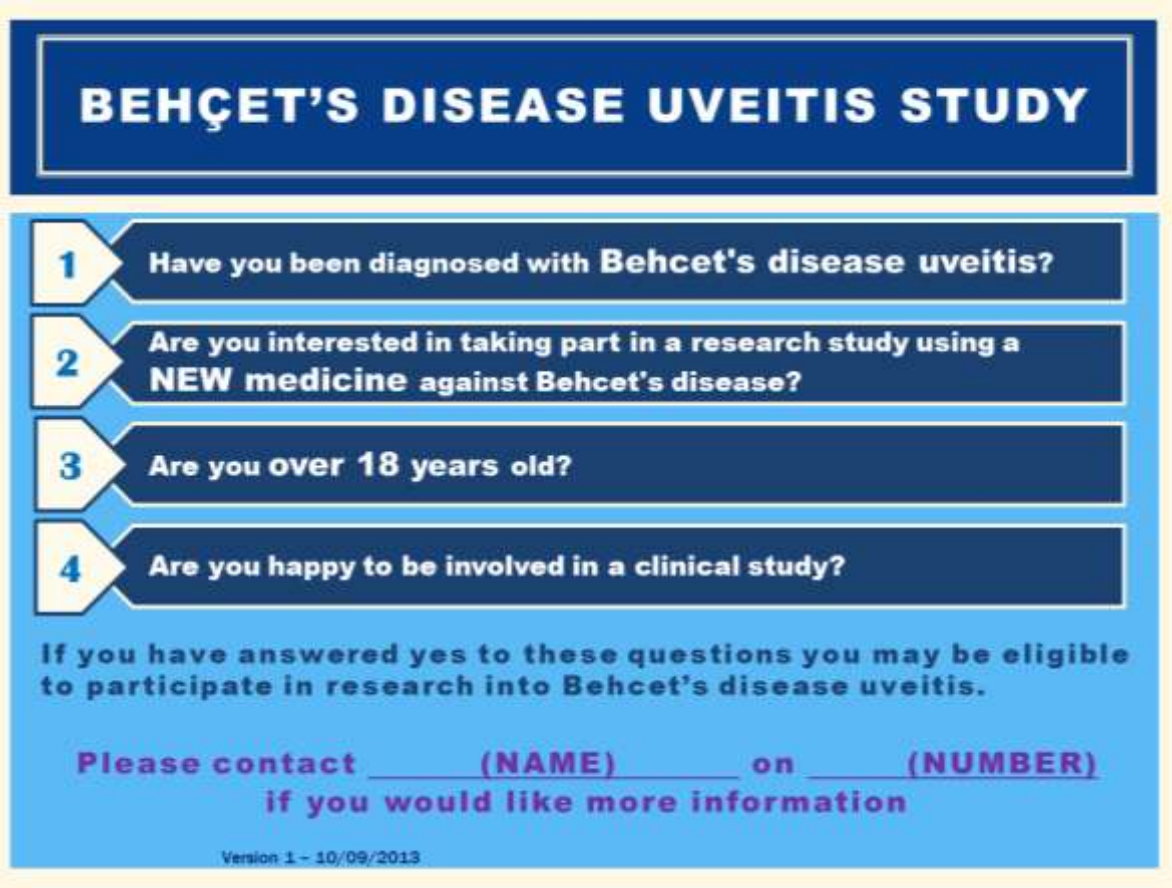


Figure 9 : Support publicitaire utilisé en Angleterre pour un EC de phase III portant sur la maladie de Behçet.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30/09/2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Marie MAGUIN

Sujet : Lancement Réglementaire Des Essais Cliniques Portant Sur Un Médicament A Usage Humain En France Et Au Royaume-Uni
Vers une procédure européenne unique

Jury :

Président : M. RIHN, Professeur
Directeur : M. RIHN, Professeur
Juges : Mme GILLON, Pharmacien
M. SABA, Médecin
Mme THILLY, MCU-PH, Pharmacien

Vu,
Nancy, le 07/09/2014

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. M.

Professeur B. RIHN
Université de Lorraine

Vu et approuvé,
Nancy, le 09.09.2014

p.o Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,
Nancy, le 26 SEP. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6673.

N° d'identification : 6673

TITRE

Lancement Réglementaire Des Essais Cliniques
Portant Sur Un Médicament À Usage Humain En France Et Au Royaume-Uni
Vers une procédure européenne unique

Thèse soutenue le 30 septembre 2014

Par Marie MAGUIN

RESUME :

En tant qu'étape capitale du développement d'un médicament, les essais cliniques sont régis par une réglementation internationale. Une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain ne peut avoir lieu que lorsque le promoteur de l'étude a obtenu, dans tous les États concernés, l'autorisation de l'autorité compétente d'une part, et l'avis favorable du Comité d'Éthique d'autre part. D'autres instances réglementaires doivent également donner leur aval avant l'inclusion du premier participant à la recherche.

En Europe, les études cliniques sont actuellement soumises aux dispositions de la Directive 2001/20/CE et aux recommandations ICH. En dépit d'un cadre réglementaire commun, les systèmes d'évaluation européens restent très différents. Afin d'améliorer les procédures en vigueur et surtout de les harmoniser entre tous les États membres, la Commission Européenne a élaboré un texte réglementaire visant à les unifier.

Au regard du bouleversement en cours de la législation européenne, cette thèse a pour objectif de mettre en évidence la nécessité d'un système unique de demande d'autorisation d'essai clinique afin d'accélérer la mise sur le marché de nouvelles prises en charge thérapeutiques et ainsi, le progrès médical. À titre d'exemple, ce mémoire détaille les procédures de lancement réglementaire d'une étude clinique portant sur un médicament à usage humain en France et au Royaume-Uni.

MOTS CLES :
Médicament – Essai clinique – Réglementation – Directive 2001/20/CE – Règlement N°736/2014 – MHRA – ANSM – Comités d'Éthique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Pr B. RIHN		Expérimentale Bibliographique Thème	☐ ☒ ☐

Thèmes ~~**1 – Sciences fondamentales**~~ ~~**2 – Hygiène/Environnement**~~
3 – Médicament ~~**4 – Alimentation – Nutrition**~~
~~**5 – Biologie**~~ **6 – Pratique professionnelle**