

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

**Soutenue publiquement le 14 novembre 2016  
Par Mme BARRY Binta**

---

**Autorisation des essais cliniques en Europe  
De la directive 2001/20/CE au Règlement UE 536/2014**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr Sergheraert Eric, Professeur de droit et économie de la santé, faculté de pharmacie Lille 2

**Assesseur(s) :** Mme Perroy Anne-Catherine, Professeure de droit et économie de la santé, faculté de pharmacie Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme Khattar Ramona, Pharmacien affaires réglementaires, Sanofi recherche et développement (Chilly-Mazarin)



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :  
VANDENDRIESSCHE

Professeur Xavier

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :  
DECAUDIN

Professeur Damien CUNY  
Professeur Bertrand

Assesseur en charge de la pédagogie  
Assesseur en charge de la recherche  
Assesseur délégué à la scolarité  
Assesseur délégué en charge des  
relations internationales

Dr. Annie STANDAERT  
Pr. Patricia MELNYK  
Dr. Christophe BOCHU

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Pr. Philippe CHAVATTE

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie

M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

**A mon directeur et président de thèse**

*Merci pour l'honneur que vous me faite d'être mon président du Jury.  
Je tiens également à vous remercier d'avoir accepté d'encadrer ma thèse.  
Merci pour votre disponibilité et vos conseils.*

**Mme Anne Catherine Perroy**

*Mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, c'est un honneur.  
Merci pour tous vos enseignements, vous m'avez donné goût aux affaires réglementaires et ce depuis ma troisième année de pharmacie.*

**A Mme Ramona Khattar**

*Un grand merci pour avoir accepté de faire partie de mon jury.  
Merci pour ta gentillesse, ton écoute, ta disponibilité et ton professionnalisme. C'est un réel plaisir de travailler avec toi.*

Je tiens également à remercier,

**A mes parents et famille**

*Merci pour votre amour et votre soutien.*

**A Charles**

*Mon amour, merci pour de m'avoir (sup) porté toute ces années. Je t'aime*

**A ma belle-mère**

*Martine, merci d'être vous. Je n'aurai pas pu rêver mieux comme belle maman.*

**A la famille Garcia (Adriana, Christian, Jonathan et Léa)**

*Merci pour tout.*

**A Marine, Julie, Mélissa, mes camarades Erasmus (Jennifer, Olivia, Antoine, Benoit, Bérengère et Lorène) et camarades de master AREIPS**

*Merci pour tout. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.*

**A mes amies fidèles (Johanne, Sunny, Angie, Julie, Marion, Solène)**

*Merci pour votre amitié et soutien sans faille.*



## SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>11</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>1 DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL</b> .....	<b>17</b>
1.1 GÉNÉRALITÉS ET DÉFINITIONS MAJEURES .....	18
1.2 RÔLE DES PROMOTEURS ET INVESTIGATEURS .....	19
1.3 PROTECTION DES PARTICIPANTS AUX ESSAIS CLINIQUES .....	20
1.4 CONDITIONS RELATIVES AUX COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES ET AUX AUTORITES COMPETENTES .....	21
1.4.1 Les Comités de protection des personnes (CPP) .....	21
1.4.2 Autorités compétentes .....	22
1.5 SOUMISSION ET EVALUATION D'UN DOSSIER D'ESSAI CLINIQUE PAR LES AUTORITES COMPETENTES EN EUROPE .....	24
1.5.1 Contenu général du dossier de soumission .....	24
1.5.2 Procédure de soumission : de la préparation du CTA à la soumission dans chaque pays .....	28
1.6 CONSEQUENCE DE L'IMPLEMENTATION DE LA DIRECTIVE .....	32
1.6.1 Conséquences aux regards des AC .....	33
1.6.2 Conséquences aux regards des sponsors .....	40
<b>2 VOLUNTARY HARMONIZATION PROCEDURE</b> .....	<b>44</b>
2.1 HMA ET ORIGINES DE LA VHP .....	44
2.2 DEFINITION ET ACTEURS DE LA VHP .....	45
2.3 SOUMISSION ET EVALUATION DU DOSSIER D'ESSAI CLINIQUE .....	46
2.3.1 Phase 1 : demande de participation et validation administratif .....	46
2.3.2 Phase 2 : évaluation du dossier par tous les états membres .....	47
2.3.3 Phase 3: la soumission nationale .....	49
2.4 AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS .....	51
<b>3 REGLEMENT UE N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL DU 16 AVRIL 2014 ABROGEANT LA DIRECTIVE 2001/20/CE (EU-CTR)</b> .....	<b>54</b>

3.1.	HISTORIQUE ET OBJECTIFS DU REGLEMENT .....	54
3.2.	CADRE JURIDIQUE DU RÈGLEMENT .....	57
3.3.	NOUVELLE PROCEDURE D'EVALUATION : PORTAIL DE L'UNION .....	59
3.4.	PROCEDURE POUR UN DEPOT INITIAL.....	60
3.4.1	Dossier de soumission .....	60
3.4.2	Validation du dossier.....	62
3.4.3	Evaluation du dossier.....	63
3.4.3.1	Partie I : aspects scientifiques .....	63
3.4.3.2	Partie II: évaluation nationale.....	63
3.4.4	La décision .....	65
3.5.	LES AMENDEMENTS SUBSTANTIELS .....	66
3.6.	AJOUT SUPPLEMENTAIRE D'UN ETAT MEMBRE.....	67
3.7.	NOTIFICATIONS SUR LE RECRUTEMENT DES PATIENTS ET DES ESSAIS CLINIQUES ÉVENEMENTS .....	68
3.8.	PROTECTION RENFORCÉE DES PARTICIPANTS .....	68
3.8.1	Réorganisation des Notifications relatives à la sécurité des participants .....	68
3.8.1.	Co-Promotion et responsabilité : Compensation des dommages subis (article 76, chapitre XII) .....	69
3.9.	TRANSPARENCE DES ESSAIS CLINIQUE (ARTICLE 37) .....	70
3.10.	PREPARATION AU NOUVEAU REGLEMENT PAR L'ANSM : PHASE PILOTE .....	71
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>73</b>
	<b>BLIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>75</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Contenus d'un CTA (25) .....	27
Table 2 - Changement observés suite à l'implémentation de la directive .....	34
Tableau 3 - Nombre moyen de FTE par institution .....	38

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Condition de démarrage d'un EC .....	23
<b>Figure 2 - Procédure de soumission</b> .....	28
<b>Figure 3 - Nombre de CTA annuels pour la période de 2001 à 2009 (29)</b> .....	35
<b>Figure 4 - Nombre de CTA soumis par les entités commerciales par Etat membre</b> .....	36
Figure 5 - Nombre de CTA soumis par les entités non commerciales par état membre .....	36
<b>Figure 6 - Nombre SUSAR, MnCT et SA enregistré auprès des AC (30)</b> .....	37
Figure 7 - Nombre de FTE par institution .....	38
Figure 8 - Evolution du budget annuel par institution .....	39
Figure 9 - Coût d'un dépôt par Pays .....	40
Figure 10 - Soumission d'une demande d'AEC à 4 états membres (32) .....	42
Figure 11 - Délai de la soumission du dossier à l'approbation de la VHP (phase I et II) .....	49
Figure 12 - Délai de la soumission nationale à l'approbation (entre 2009 à 2012) (36) .....	50
Figure 13 - Délai de la soumission à l'approbation nationale (36) .....	51
Figure 14 : nombre de VHP soumis par an (37) .....	52
Figure 15 - Entrée en vigueur et dispositions transitoires (ANSM) .....	56
Figure 16 - Dispositions transitoires (ANSM) .....	56
Figure 17 - Procédure d'autorisation en deux phases .....	66

## ABBREVIATIONS

AC:	Autorité Compétente
AMM:	autorisation de mise sur le marché
BPC:	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF:	Bonnes pratiques de Fabrication
CE:	Commission Européenne
CMC:	Chemical Manufacturing and Control
CPP:	Comités de Protection des Personnes
CSD:	Clinical Study Director
CSU:	Clinical Study Unit
CTA:	Clinical Trial Application
CTA-RM:	Clinical Trial Regulatory Manager
CTFG:	Clinical Trials Facilitation Group
EC:	Essai Cliniques
EMA:	European Medicine Agency
FAEC:	Formulaire d'autorisation d'essais cliniques
FDA:	Food and Drug Administration
HMA:	Head of Medicine Agencies
ICREL:	Impact on clinical research of the European Legislation
IMP:	Investigational Medicinal Product
IMPD:	Investigational medicinal product dossier
MN- CTs:	Multinational Clinical Trials
P-NCA:	Participants national competente authority
<b>RCP:</b>	<b>Résumé des caractéristiques du produit</b>
Ref-NCA:	Reference-NCA
SUSARs:	SUSARs , Suspect Unexpected adverse Reaction
TDF:	Trial Disclosure Form
UE:	Union Européenne
UE-CTD:	European Union- Clinical trials Directive
USA:	united states
VHP:	Voluntary Harmonization Procedure
VHP-C:	VHP- coordinateur

## INTRODUCTION

De la découverte de la molécule à l'Autorisation de Mise sur le Marché par les autorités compétentes, un médicament passe par un parcours scientifique et réglementaire complexe, pouvant s'étaler sur une douzaine d'années.

Les deux étapes incontournables de recherche et développement d'un médicament sont les essais précliniques et cliniques, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du produit en développement. (1)

Tous les médicaments commercialisés dans l'union Européenne doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation préalable auprès soit d'une autorité compétente nationale, soit de l'Agence européenne des médicaments. Afin d'obtenir cette autorisation, les laboratoires (ou fabricants) sont tenus de fournir un ensemble d'informations détaillées sur la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs produits. Cette autorisation peut être refusée si le rapport bénéfice/risque du dit médicament n'est pas jugé favorable ou si son efficacité thérapeutique est insuffisamment justifiée. Les modalités spécifiques liées à l'obtention d'une AMM sont décrites dans la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. (2)

Afin de répondre aux spécifications relatives à la directive 2001/83/CE, un laboratoire est dans l'obligation lors de son dépôt de fournir un dossier complet recensant toutes les données relatives aux études précliniques, cliniques et de qualité menées au cours du développement.

La recherche préclinique, menée sur l'animal, constitue un prérequis à la poursuite du développement du futur médicament.

En industrie pharmaceutique, le développement est en partie assimilé à la recherche clinique dont le but est d'apporter la preuve que le traitement expérimental en question permet une amélioration de la condition humaine et/ou de prévenir les maladies, tout en s'assurant des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à la recherche ainsi que de la crédibilité des résultats.

Ces essais permettront aux patients de bénéficier de nouveaux traitements, accéder à des examens complémentaires parfois plus poussés, avec un suivi très étroit, et cela bien avant la mise sur le marché du produit. Il est donc essentiel que lors de la

mise en œuvre des essais cliniques, ceux-ci répondent à des normes de qualité (nationales et internationales) et d'exigences réglementaires approuvées.

Les équipes médicales des industriels ou laboratoire sont chargées de mettre en œuvre les protocoles d'essais. Ces protocoles sont élaborés en tenant compte des exigences réglementaires relatives à chaque pays où se déroulent les essais cliniques et des standards méthodologiques permettant l'évaluation objective des données recueillies.

Les essais cliniques pour les médicaments à usage humain doivent être fondés et réalisés dans le respect des principes éthiques visant à protéger les personnes qui y participent. Ces principes éthiques sont décrits dans différentes déclarations internationales. Le code de Nuremberg de 1947, est un texte rédigé au cours du procès de Nuremberg, après la seconde guerre mondiale. Il s'agit de la première déclaration sur les essais cliniques faisant participer des sujets humains, mettant l'accent sur une notion fondamentale qui existe encore dans les textes aujourd'hui « *le consentement volontaire des sujets absolument essentiel* ». Cette recommandation évolue suite au scandale de la thalidomide et conduit à l'intégration de la nécessité d'un consentement éclairé des sujets dans la législation des Etats avant tout démarrage d'un essai. (3)

La déclaration d'Helsinki de 1964, éditée par l'association médicale mondiale et ensuite révisée à plusieurs reprises (9 amendements dont le dernier en 2008), est une déclaration des principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale. Cette déclaration a pour but d'assurer une universalité de l'éthique de la recherche sur les êtres humains ainsi que la protection des personnes assujetties à ces recherches. (4) (5)

La Déclaration de Manille de 1981, est un document commun, édité par l'Organisation mondiale de la santé et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales. Il s'agit de directives internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.

La loi de Huriet Séruslat du 20 décembre 1988 décrit les critères relatifs à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, elle est modifiée en France par la loi de santé publique 2004.

Il est donc indispensable pour le démarrage de tout essai que le promoteur prête attention aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans les pays où l'essai est prévu ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans ces différentes déclarations.

Les dispositions légales et réglementaires relatives à l'encadrement des essais cliniques ont vu une forte évolution notamment due à la prise de pouvoir des agences de santé dans chaque pays, la création d'institutions comme l'*European Medicines Agency* en Europe (EMA) et la *Food and Drug Administration (FDA)* aux États Unis. Ces agences internationales de santé ont pour mission d'éditer des textes législatifs relatifs à la bonne conduite des essais.

On note également l'émergence de normes nationales et internationales comme « *l'International conference on harmonization* » ICH.

ICH est une entité qui regroupe les autorités de santé et l'industrie pharmaceutique des États Unis, de l'UE et de l'Asie, dont le rôle est de discuter des aspects scientifiques et techniques de développement d'un médicament. Ils fixent un cadre international sur la marche à suivre pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques (procédures et documents) mais également, comment assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits. (6)

Les experts de cette organisation éditent ainsi de nombreuses recommandations ou Guidelines harmonisés (quality, safety, Efficacy, Multidisciplinary guidelines). La guideline ICH E prend en charge les EC (E1 à E16).

Par ailleurs, les essais cliniques doivent se dérouler conformément aux bonnes pratiques cliniques qui sont des normes de qualité éthiques et scientifiques internationales relatives à la conception et la réalisation des essais (méthodologie, résultats et diffusion...).

Les essais doivent également se dérouler conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Avant la création de la commission Européenne et l'agence Européenne des médicaments, l'encadrement des essais cliniques relevait principalement de la législation nationale dans chaque pays.

L'initiation d'un essai dans un état n'était possible qu'après avoir entrepris des démarches auprès des autorités compétentes (AC) de chaque pays où l'essai aura lieu. En fonction des législations nationales et de la réglementation, une opinion positive était délivrée sous forme d'une notification préalable aux autorités (avec ou sans délai, ex France) ou une autorisation (ex Grèce). (7)

La réglementation de chaque pays est basée sur les mêmes fondements vus plus haut ; cependant les divergences au niveau des procédures de notification et d'autorisation des essais cliniques ont conduit l'UE à mettre en place une nouvelle législation encadrant les essais en Europe, la directive 2001/20/CE du 4 Avril 2001 du parlement et conseil. Cette directive s'inspire de la loi Huriet-Seruslat et permet le *rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application des BPC pour les médicaments à usage humain*. Son objectif principal est d'assurer un niveau de sécurité élevée et les droits des participants ainsi que de garantir la fiabilité des données et résultats obtenus au cours des essais mais également d'harmoniser les procédures d'autorisation au sein de l'UE. Afin de remplir ses objectifs, chaque pays européens a procédé à une transposition de la directive dans leur législation nationale.

Cette transposition a conduit à des procédures et modalités d'évaluations d'un dossier d'essais cliniques spécifiques à chaque pays participant et donc des dépôts de dossiers multiples pour l'obtention d'une autorisation de démarrage d'un essai.

Dans un premier temps, nous verrons la directive 2001/20/CE et les conséquences de sa mise en œuvre au regard des acteurs de la recherche clinique (partie I).

Si la directive a permis une harmonisation certaine des procédures d'évaluation (partie II), la Commission Européenne et les états membres ont mis en évidence la nécessité d'un système unique d'autorisation des essais régi par un règlement qui sera directement invocable par toutes les parties prenantes afin de pallier aux lacunes de la directive. Le texte définitif qui abroge la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001, a été adopté après deux ans de discussions et publié au journal officiel de l'Europe en Mai 2014. (7)

Cette thèse permettra d'établir les changements qui seront apportés par l'application de la nouvelle législation européenne, le règlement UE536/2014 dont le but est de renforcer l'attrait de la recherche clinique en Europe (Partie III).



## 1 DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL

La directive 2001/20/CE définit le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain. Son objectif principal est d'assurer la sécurité et les droits des sujets, la fiabilité ainsi que la solidité des données générées dans un essai clinique. Elle a permis notamment une harmonisation des modalités de protection des personnes, de la qualité des essais et des médicaments (BPC, BPF), de faciliter les procédures de soumission (dossier, délai...) et la création d'interfaces d'échanges d'informations entre les États membres (bases de données européennes). (8)(9)

Pour assister les États membres dans l'implémentation de celle-ci, la Commission a publié plusieurs documents de références (lignes directrices) afin de s'assurer d'une application uniforme de la législation sur les essais cliniques en Europe. Ces lignes directrices précisent notamment les informations à soumettre aux autorités compétentes et aux comités d'éthique, les exigences relatives à la surveillance de la sécurité des sujets et la notification des effets indésirables ; y compris les exigences en matière de bonnes pratiques cliniques, les modalités d'inspections par les autorités compétentes et les procédures applicables. (10)

### **Champs d'application**

La directive 2001/20/CE (EU-CTD) fixe les dispositions spécifiques relatives à la conduite des essais cliniques au niveau national ou international (multicentriques), portant sur des médicaments à usage humains. Il peut s'agir de nouveaux médicaments ou de nouvelles associations, de nouvelles techniques ou de nouvelles façons d'administrer un traitement déjà connu avant d'obtenir une autorisation de commercialisation<sup>1</sup>. (10)

Par ailleurs, ce champ d'application est à élargir aux médicaments de thérapies innovantes et dérivés du plasma<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Article 1er de la directive 65/65/CEE et article 1er point 2 de la directive 2001/83/CEE du 6 novembre 2001

<sup>2</sup> Article 1er point 10 de la directive 2001/20/CE du 4 Avril 2014

Elle ne s'applique cependant pas aux essais cliniques dits non interventionnels, aux dispositifs médicaux implantables et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, aux produits cosmétiques et aux aliments. (10)

## **GENERALITES ET DEFINITIONS MAJEURES**

Un essai clinique ou une recherche biomédicale doit être effectué dans le but d'évaluer l'efficacité « déterminer ou confirmer les effets cliniques, pharmacocinétiques et/ou les effets pharmacodynamiques » et l'innocuité « mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux ».

Le médicament expérimental évalué peut être une substance chimique ou biologique ayant obtenu ou non au préalable une AMM, dont l'administration ou l'application à des êtres humains a pour objectif de mettre en évidence<sup>3</sup> son efficacité pour une ou plusieurs indications thérapeutiques (prophylactique (s) ou diagnostique (s) déterminée (s)). (10)(11)

En fonction de la prise en charge des patients deux types d'essais sont catégorisés et définis par la directive : les essais non interventionnels et interventionnels.

Les essais cliniques dits non interventionnels sont des essais dans lesquels tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

Les essais dits interventionnels, eux, nécessitent une intervention sur la personne et ne répondent pas une prise en charge habituelle, avec un protocole qui répond de façon stricte et rigoureuse aux BPC.

En fonction de la pathologie, de l'incidence et de la prévalence de la maladie, la mise en œuvre d'un essai clinique peut nécessiter un nombre de patients plus ou moins important, ce qui conduit les sponsors à effectuer des essais cliniques multicentriques, réalisés dans deux centres ou plus, dans des pays différents. (12)(7)

---

<sup>3</sup> Article 2.d de la directive 2001/20/CE, article L.5121-1-1 du CSP)

## ROLE DES PROMOTEURS ET INVESTIGATEURS

Les acteurs principaux encadrant les recherches biomédicales sont les promoteurs et les investigateurs.

Le promoteur plus couramment appelé par le terme anglais « sponsor », au regard de l'article L. 1121-1 CSP, le promoteur ou son représentant légal peut être une personne physique ou morale (institutionnel ou industriel) établie dans la Communauté européenne, prenant l'initiative d'une recherche biomédicale.

Il assure la gestion de la recherche, dont le financement est prévu et est dans l'obligation de souscrire à une assurance “ *garantissant sa responsabilité civile* ” Un promoteur hors UE peut être en droit d'effectuer une recherche clinique dans l'Union ; il devra cependant créer un établissement pharmaceutique dans l'union ou faire appel à un organisme Européen qui le représentera en tant que promoteur (ex CRO) pour cet essai clinique.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche médicale, elles désignent “ *une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur* ”. (12)(7)

En outre, l'investigateur de la recherche biomédicale est une personne physique (médecin Thésée en France) désignée par le promoteur, justifiant d'une expérience appropriée dans la gestion, la surveillance, la réalisation et le bon déroulement de la recherche sur un lieu autorisé (en France par l'ARS) et disposant de “ *moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.*<sup>5</sup> ”. A supposer que le promoteur veuille désigner plus d'un investigateur sur un même lieu ou sur plusieurs lieux de réalisation de l'EC, “ *un investigateur coordonnateur* ” est alors nommé.

---

<sup>4</sup> Article L. 1121-1 du CSP

<sup>5</sup> Article L. 1121-13 CSP

## PROTECTION DES PARTICIPANTS AUX ESSAIS CLINIQUES

L'inclusion de patients dans un EC doit répondre à des conditions fondamentales. Avant tout, la recherche biomédicale doit être fondée sur le dernier état de connaissances scientifiques (essais précliniques suffisants) avec un rapport/bénéfice risque proportionnel et favorable.

Cet EC ne doit pas induire de la douleur, de la peur ou autres désagréments, de façon non gérable. Pour mieux appréhender l'encadrement administratif des essais, il faut d'abord définir la notion de « participants » : qui est toute personne incluse dans une recherche biomédicale, qu'elle soit volontaire sain ou patient, dont l'investigateur s'est assuré au préalable qu'elle a reçu une information complète (orale et écrite) qui lui a permis de consentir de façon libre et éclairé à l'EC. (10)

Le consentement éclairé est un processus documenté, au moyen d'un formulaire de consentement (écrit, daté et signé), par lequel un sujet volontaire confirme librement sa volonté de participer à un essai clinique, après avoir été informé de tous les aspects de l'étude. (10)

Les informations délivrées dans le cadre du consentement éclairé regroupent :

- les objectifs, méthodologie et durée de la recherche ;
- les bénéfices attendus, risques prévisibles et attendus ;
- le droit de refus de participer et/ ou de retrait de son consentement éclairé.

En aucun cas, ce consentement éclairé ne doit être obtenu par l'incitation ou la contrainte. Le sujet doit être conscient qu'il / elle peut se retirer de l'étude à tout moment, et que cela n'affectera en aucun cas son futur en termes de soins médicaux de quelque manière.

En somme, le consentement éclairé est l'un des éléments les plus importants du système assurant l'éthique des expériences et la protection des droits des sujets de l'étude médicale. Les intérêts des individus priment toujours sur ceux de l'essai. (13)

## **CONDITIONS RELATIVES AUX COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES ET AUX AUTORITES COMPETENTES**

Avant d'initier un EC, deux démarches doivent être effectuées, l'une auprès des autorités compétentes de santé et l'autre auprès des comités d'éthique.

L'article 9, paragraphe 1, deuxième alinéa, et paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE est libellé comme suit : « *Le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et pour autant que l'autorité compétente de l'État membre concerné n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées.* » (9) (10)

Préalablement à la soumission de la recherche au contrôle, le promoteur doit obtenir un numéro d'identification unique (n°EudraCT à inclure dans toutes les demandes d'autorisations d'essais cliniques ayant lieu dans la communauté). (9)

Il s'agit d'un numéro d'enregistrement de la recherche dans la base de données européennes des essais cliniques de médicaments à usage humain dénommée EudraCT.

Cette base de données établie par l'EMA, recense tous les essais cliniques en cours ou achevés relevant du champ d'application de la directive 2001 /20 / CE, à savoir avec au moins un site d'investigation dans l'UE (y compris l'Espace économique européen EEE). Cette base recense toutes les informations permettant aux autorités compétentes des États membres, à l'EMA et à la Commission Européenne de communiquer publiquement sur les essais cliniques afin de maintenir la surveillance des essais cliniques et le développement des médicaments expérimentaux. (14) (15)

### **Les Comités de protection des personnes (CPP)**

Dans le but de garantir une protection adéquate des participants aux essais cliniques dans l'Union Européenne, la mesure clé de la Directive 2001/20/CE fut la création de Comités d'éthique dans tous les États membres en détaillant leur rôle et leurs missions. Ainsi, avant de débiter une recherche biomédicale, le promoteur soumet un projet d'avis à l'un des CPP compétents du lieu d'activité de l'investigateur.

Le CPP est un organe indépendant, dans un état membre, composé de professionnels appartenant au monde médical/ scientifique et de membres de la

société civile. Leur rôle est de s'assurer que tout projet de recherche biomédicale sur l'être humain mené dans leur pays respecte diverses mesures (médicales, éthiques et juridiques) visant à assurer la protection des personnes qui participeront à cette recherche.

Leur évaluation passe par l'examen du :

- protocole d'étude et l'analyse de la pertinence du projet ;
- l'évaluation de balance bénéfique / risque ;
- les modalités de recueil du consentement ;
- la sécurité des installations et des méthodes utilisées ;
- les modalités d'indemnisation et de recrutement des participants ;
- l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification des investigateurs.

Dans la mesure où l'avis favorable des comités d'éthique est obligatoire et essentiel pour mener une étude clinique, aucun essai ne pourrait être initié sans leur accord, sous peine de sanction pénale.

Le statut juridique et les exigences liées aux activités réglementaires des comités d'éthiques diffèrent d'un état membre à l'autre et ne seront pas traités dans cette thèse. (10) (16)

### **Autorités compétentes**

La directive sur les EC harmonise les règles d'approbation d'un EC mené dans un État membre.

En ce qui concerne les autorités nationales compétentes, les détails de l'évaluation sont exposés dans la guideline *“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)”*<sup>6</sup>. (15)

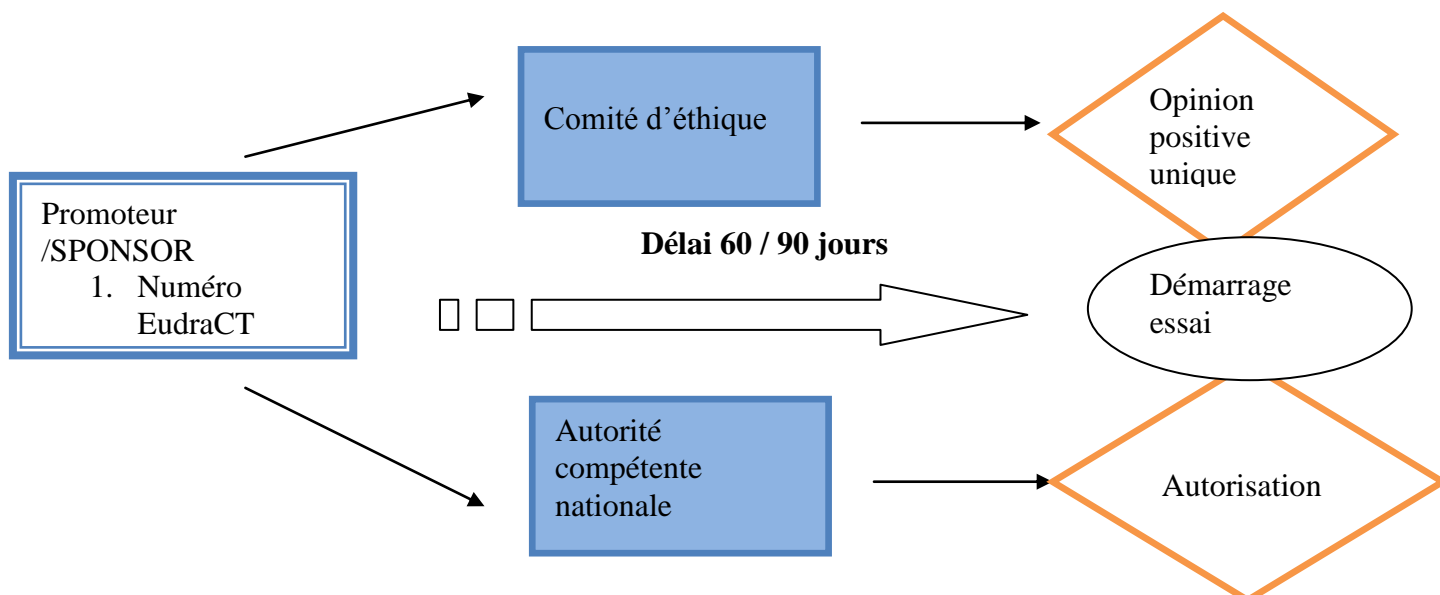
L'initiation d'un EC dans un état membre ne peut avoir lieu sans une autorisation préalable de l'autorité compétente sous peine de sanction pénale.

---

<sup>6</sup> EudraLex Volume 10

A cette fin, les autorités compétentes se prononcent au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale et font une évaluation scientifique de la « sécurité et de la qualité des produits utilisés au cours de la recherche », de la faisabilité de l'essai, de la « sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et méthodes utilisées » et du « suivi des personnes ».

En fonction du type de recherche biomédicale pratiquée en Europe unicentrique (une évaluation avec autorisation unique) ou multicentrique (plusieurs évaluations avec plusieurs autorisations), chaque état membre de l'UE devra donner une autorisation unique valable dans son pays.



**Figure 1 - Condition de démarrage d'un EC**

Dans la suite de cette thèse, seules les démarches auprès des Autorités de santé seront détaillées.

Après avoir défini quelques généralités sur les essais cliniques conformément à la directive, nous allons nous intéresser aux modalités de soumission et d'évaluation d'un dossier d'essais cliniques auprès d'une autorité compétente.

## **SOUSSION ET EVALUATION D'UN DOSSIER D'ESSAI CLINIQUE PAR LES AUTORITES COMPETENTES EN EUROPE**

Lors d'une demande d'évaluation d'un EC (soumission électronique, en anglais recommandation de la commission) auprès d'un état membre, le promoteur doit fournir un certain nombre de documents. (15)(17)

Cette documentation est décrite dans la réglementation Européenne (directive 2001/20/CE).

### **Contenu général du dossier de soumission**

Le dossier de soumission aussi appelé « *clinical trial application* » contient un certain nombre de document administratifs, cliniques et documents locaux.

#### **➤ Documents administratifs**

Un courrier de demande d'AEC est requis, il fournit des informations liées à l'essai.

La demande du promoteur doit être accompagnée d'une lettre de couverture faisant figurée en objet

- le numéro EudraCT ;
- le titre de l'essai ;
- le numéro de protocole attribué par le promoteur (s'il est disponible) ;
- le statut de la demande (initial et re-soumission).

Par ailleurs, dans cette lettre de couverture doit figurer, les particularités de l'essai, les caractéristiques spécifiques des personnes (exemple les participants à l'essai clinique qui ne sont pas en mesure de donner un consentement éclairé ou les mineurs), l'existence d'un avis scientifique sur le médicament expérimental ou si l'essai fait partie d'un plan d'investigation pédiatrique.

Si l'EMA a déjà publié une décision sur le PIP, la lettre de couverture doit contenir un lien vers la décision de l'Agence figurant sur son site internet). (9)(17)

### **Le formulaire de demande d'essai clinique (FAEC) annexe 1**

Tous les EC relevant de la directive 2001/20/CE requièrent un formulaire unique de demande d'EC pour l'ensemble de l'UE. Ce FAEC est présenté et publié dans le volume « 10 d'EudraLex – *The Rules Governing Medicinal Products in the*



*European Union* », il est généré à partir de la base de données Européenne EudraCT, sous deux formats Xml et PDF. Il doit être édité et signé par le promoteur, après s'être assuré que l'information fournie est complète et conforme au protocole et à la TDF « *trial disclosure form* ».

Plusieurs lignes directrices décrivent les modalités de saisis et de rédaction du FAEC comme le « *Detailed guidance on the European clinical trials database, EudraCT User Manual , — EudraCT Frequently Asked Questions* ».

Le format Xml du formulaire sera utilisé pour introduire l'information relative à l'EC dans la base de données EudraCT ; l'Etat membre concerné peut ainsi rendre publique les informations qu'il juge pertinent.

Les informations saisies dans le formulaire FAEC sont publiées ultérieurement dans le répertoire européen des ECs de médicaments « *EU Clinical Trials Register* ». (18)

De plus, dans le cas d'essais multicentriques menés dans plusieurs états, le dossier d'EC doit contenir la liste des pays où un EC a été soumis, autorisé ou refusé à une autorité compétente de l'union. (7)(9) (15)

#### ➤ **Informations relatives à l'essai Clinique**

#### **Le protocole et résumé du protocole de la recherche**

Le protocole est le document de référence d'une étude clinique. Selon l'article 2, point h), première phrase, de la directive 2001/20/CE, il s'agit d'un « document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai ». Le document doit être soigneusement élaboré, aussi bien pour garantir la santé des participants, que pour apporter des réponses claires aux questions identifiées au début de l'essai. Il sera utilisé pour remplir le formulaire de demande de l'essai clinique. La structure du protocole est décrite dans la guideline « ICH E6 section 6 ». (19)

## **La brochure de l'investigateur (CIB)**

Ce document obligatoire contient l'ensemble des informations « données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux et qui sont pertinents pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme ». Il sera nécessaire aux investigateurs et autres participants pour une meilleure compréhension du protocole et du déroulement de l'essai (dose, fréquence et mode d'administration). (9) (20)

### **➤ Informations relatives au médicament expérimental**

#### **Le dossier du médicament expérimental « Investigational medicinal product dossier » (IMPD)**

L'IMPD (sous format CTD) comprend les résumés des informations relatives à la qualité, la fabrication, le contrôle du médicament expérimental et du placebo. Il contient aussi les données provenant d'études non cliniques et de son utilisation clinique. (10)(21) Une évaluation des risques et avantages globaux, des analyses critiques des données non cliniques et cliniques en relation avec les risques et les avantages potentiels de l'étude proposée doivent faire partie de l'IMPD. (22)

Dans certaines situations, par exemple, où le produit investigué (IMPD) a déjà été autorisé en tant que médicament dans l'un des États membres de l'UE ou lorsque des études cliniques avec l'IMP ont déjà été approuvées par un État membre, un IMPD simplifié ou un le RCP sera suffisant pour la demande d'un nouvel essai. (23)(24)

<b>Sous dossiers</b>	<b>Contenu</b>
<b><u>Partie Administrative et clinique</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lettre couverture</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FAEC</li> <li>• Protocole</li> <li>• Brochure de l'investigateur</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Listes des pays où l'on va soumettre un dossier</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmation du n° EudraCT</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avis scientifique (si disponible)</li> <li>• Demande de PIP</li> </ul>
<b><u>Médicament expérimental (IMPD)</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Données qualité</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résumé des données cliniques</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résumé des données pré-cliniques</li> </ul>
<b><u>Informations spécifiques à l'état membre</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consentement éclairé (WSI)</li> <li>• Trial disclosure form</li> </ul>

**Tableau 1 - Contenus d'un CTA (25)**

Les autorités compétentes rendent leur décision sur la base de l'évaluation des documents définis précédemment. Nous allons nous intéresser aux modalités de préparation et de soumission de ce dossier par les services d'affaires réglementaires du promoteur (sponsor).

## Procédure de soumission : de la préparation du CTA à la soumission dans chaque pays

La préparation et la soumission d'un dossier d'essai clinique (CTA) en Europe est gérée par le département des affaires réglementaires Monde (Corporate), en collaboration avec d'autres départements, les unités d'essais cliniques présentent dans les filiales Européennes du groupe.

Le CTA manager du département des affaires réglementaires monde va interagir de façon étroite avec l'équipe clinique qui siège au niveau du corporate et celle au niveau national (filiale du groupe). Cette collaboration se fait via les affaires réglementaires opérationnelles

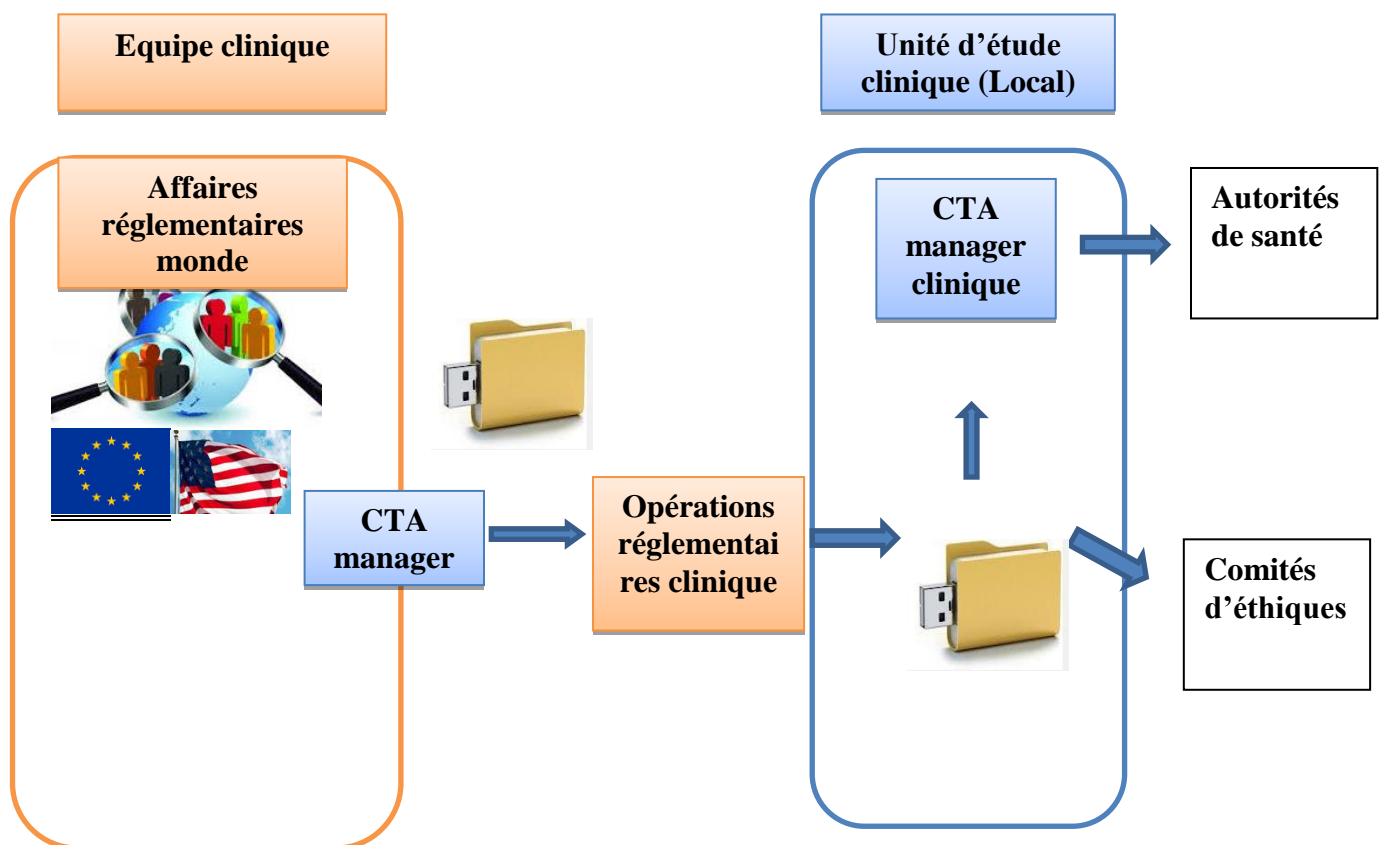


Figure 2 - Procédure de soumission

Le manager affaires réglementaires Europe, responsable du produit en développement est chargé de coordonner la préparation et la soumission du CTA en Europe auprès de l'équipe projet.

L'équipe projet est constituée du manager affaires réglementaires, manager réglementaire qualité, le manager du dossier CTA, le directeur des études cliniques, le manager des opérations clinique « CTOM (clinical trial operation manager) ». Cette équipe projet planifie leurs réunions pour discuter des différentes parties prenantes et de leurs responsabilités dans la préparation du dossier. Le contenu du dossier, les délais de disponibilité des différents documents requis ainsi que les délais de soumission seront validés. Ces réunions sont préparées, coordonnées et conduites par le manager affaires réglementaire (lead du produit) plusieurs mois avant l'approbation du protocole de l'essai et en fonction de l'état d'avancement du projet et des dates de disponibilité de certains documents (Brochure de l'investigateur, protocole ...).

Pour la préparation de ces réunions, le CTA-RM du corporate doit fournir l'ensemble des informations importantes sur le contenu du dossier après avoir recherché les spécificités de soumissions relatives à chaque pays.

Les responsabilités sont partagées entre le CTA-RM et le manager affaires réglementaires.

Le CTA-RM est responsable du contenu technique du dossier et sera chargé de compiler le dossier. Il est chargé de remplir de nombreux documents administratifs comme la liste des AC, un constat sur l'ensemble des EC menés avec le même principe actif, le formulaire de demande du numéro EudraCT ainsi que le formulaire de demande d'essai clinique.

Une des activités du CTA-RM est de s'assurer de la préparation de la TDF par le directeur de l'étude clinique (CSD) en parallèle du protocole. Le CSD est responsable du contenu scientifique du TDF ; document obligatoire reprenant les informations du protocole. La TDF est utilisée pour remplir le formulaire nécessaire à la publication des EC sur *clinicaltrial.gov* (informations publiques pour les US), le FAEC est utilisé ultérieurement pour la publication sur la base de données « *EU clinicaltrials register* » et autres sites nationaux. **(Annexe 2)**

L'équipe projet doit s'assurer qu'il n'y ait pas d'incohérence entre le TDF et le protocole, car cela entraînerait une modification des informations du TDF et donc du FAEC, ce qui pourrait entraîner des retards d'envoi aux filiales par conséquent, des retards de soumission aux Autorités et un décalage du démarrage de l'essai.

Le manager affaires réglementaires se charge de la lettre de couverture, de suivre l'approbation du TDF, de communiquer étroitement avec le CTA-RM pour suivre la validation des documents dans la base de données de la société et la revue du FAEC (rôle de coordinateur).

De même, des retards de validations peuvent impacter les délais d'envoi aux filiales et ainsi qu'aux ACs.

Une fois que tous les documents du CTA sont prêts, après validation et approbation du dossier final (CTA) par le manager affaires réglementaires, le dossier CTA est envoyé aux filiales chargées de le soumettre localement à leur autorité compétente. Le CTA-RM de la filiale sera en charge de la soumission à son AC et sera ainsi le contact de référence auprès de cette agence.

En fonction de la réglementation locale et les exigences de chaque pays en terme de langue (traduction des documents dans la langue locale), de consentement éclairé etc ; les filiales devront réajuster le dossier envoyé par le corporate. Certains documents locaux supplémentaires pourront être ajoutés par exemple documents relatifs aux investigateurs (...).

Le processus de soumission dépendant de chaque pays, plusieurs cas de figure peuvent se présenter : obligation d'obtenir l'autorisation par le CPP avant de soumettre à l'AC ou possibilité de soumettre en parallèle aux deux organismes.

L'évaluation par l'AC passe par la revue du dossier CTA, et en général, celui-ci va relever un certain nombre de questions relatives au protocole, la CMC ou encore IB. En fonction des questions, objections mineures ou majeures émises par l'AC et pouvant entraîner une révision de certains documents, le laboratoire devra soumettre des réponses.

Les questions émises par les ACs sont transmises au manager réglementaire Europe par le CTA-RM du pays de référence, après leur traduction en anglais. Il sera ensuite chargé de la coordination de la rédaction des réponses auprès de l'équipe projet (CMC, clinique, pharmacovigilance...).

Plus le nombre de pays dans lesquels on veut démarrer un essai est élevé, plus l'équipe projet devra gérer une multitude de questions souvent divergentes car dépendantes des requis nationaux de chaque pays.

Les exigences en termes de délai de réponses imposées au sponsor dépendent également de chaque pays. L'évaluation de la demande et l'autorisation par une autorité compétente ne doit pas excéder plus de 60 jours civils sans clock stop après réception de la demande. (10)

Ces délais peuvent néanmoins être plus ou moins allongés, notamment dans le cas des médicaments biologiques d'origine humaine ou animale et médicaments de thérapie génique / cellulaire (90 jours).

La soumission d'une demande dans chaque état engendre le plus souvent une redevance dans chacun de ces pays.

De plus, l'autorisation octroyée, n'a pas une durée illimitée, puisqu'au bout d'un an, si l'essai ne démarre pas, celle-ci devient caduque, sauf dans le cas où une justification existe (ex difficulté de recrutement de participants due à la rareté de la pathologie).

#### ➤ **Mis à jour du dossier d'essai clinique après démarrage de l'essai**

Après le début d'un EC et au fur et à mesure que l'essai évolue (obtention de données supplémentaires etc), le sponsor a l'obligation de mettre à jour le dossier d'EC par de nouvelles autorisations auprès des agences.

Pendant l'étude le protocole peut être amendé. En fonction du type de modification (substantielle ou non substantielle), les amendements aux protocoles peuvent à leur tour faire l'objet d'une demande d'autorisation, d'avis ou être transmis pour information aux ACs.

La définition de la substantialité est spécifique à chaque corps réglementaires, ACs versus Comités d'Éthique. Les amendements dits substantiels sont définis comme tout changement pouvant avoir un impact sur la sécurité des patients ou la valeur scientifique de l'EC (changement de sponsor, changement de procédé de fabrication, changement des critères primaires d'évaluation) sera à référer obligatoirement aux instances nationales ainsi qu'aux Comités d'Éthique.

Le promoteur a également l'obligation de fournir, une fois par an, pendant toute la durée de l'essai aux ACs et aux Comités d'éthique, une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants.

De même, le promoteur a l'obligation de notifier aux Comités d'éthiques et ACs par des rapports annuels, la survenue d'effets indésirables graves inattendus ou dont l'évolution est inattendue (SUSARs ou SARs) dans le cadre d'un EC et pour lequel il existe une relation avec le médicament expérimental, tant que son éventuel comparateur. (26)

A la fin de l'EC, le promoteur est dans l'obligation de notifier aux agences de santé la fin de l'essai (date de la dernière visite du dernier sujet inclus), dans les 90 jours après la fin ou 15 jours après, si l'essai est arrêté prématurément. Cette déclaration se fait par envoi d'un formulaire par le CTA manager de l'étude après vérification par le manager affaires réglementaire du corporate. (27)

Après avoir défini les principales notions relatives aux EC et leur encadrement législatif par la directive, nous allons nous intéresser aux conséquences qu'elle a eues sur les autorités compétentes, les sponsors et plus particulièrement sur l'impact qu'elle a eu sur la compétitivité de l'Europe en matière d'essais cliniques.

## **CONSEQUENCE DE L'IMPLEMENTATION DE LA DIRECTIVE**

Au cours de la dernière décennie, la mondialisation de la recherche clinique a énormément impacté la perception de comment évoluera la recherche clinique dans le futur, soulevant quelques problèmes sur les conséquences éthiques et scientifiques de la mondialisation des recherches. En Europe, les discussions sur le rôle futur de l'Europe dans la recherche clinique se sont concentrées sur l'impact de la Directive sur les différents acteurs de la recherche clinique.

Lors de sa mise en place, la directive avait pour objectif d'harmoniser et simplifier les exigences en matière d'essais cliniques à travers l'UE en améliorant l'innovation et la compétitivité.

L'implémentation de la directive 2001/20/CE en UE n'a pas été sans conséquence pour les AC et les sponsors.

Afin d'obtenir une image plus claire de la situation, la Commission Européenne a lancé, en 2008, une étude exhaustive de l'impact l'EU-CTD sur la recherche clinique (ICREL). ICREL est une étude longitudinale, rétrospective, observationnelle et comparative pour évaluer l'impact de l'EU-CTD sur le nombre, la taille et la nature



des essais cliniques, sur la charge de travail, les ressources, les coûts et les performances. Pour cette étude, des évaluations complètes ont été recueillies auprès de sponsors d'essais, des comités d'éthique et des autorités nationales compétentes. L'analyse d'impact a été fondée sur les différences moyennes estimées entre 2003 et 2007, pour vérifier si un changement marqué a eu lieu au fil du temps. Le projet recueille le retour de plus de 25 ACs de l'UE et compile une mine d'informations sur les résultats de l'EU-CTD. (28)

Nous allons analyser quelle a été la conséquence de la mise en place de la directive aux regards des autorités compétentes et des sponsors.

### **Conséquences aux regards des AC**

La mise en place de l'EU-CTD par les états membres a nécessité pour la plupart un certain nombre de changements. Afin d'évaluer de quelle manière l'EU-CTD a impacté les autorités compétentes, une enquête a été menée auprès de celle-ci au sujet de leur structure organisationnelle, si celle-ci avait changé et / ou si leur processus d'autorisation a été altérée par la mise en place de la directive.

Le processus d'autorisation ayant en effet changé, ils ont donc été invités à faire état de la nature de ce changement :

- de la notification à l'autorisation ;
- de l'information à l'autorisation.

Sur un total de 26 répondants, 15 autorités compétentes auraient changé leur structure organisationnelle et 16 ont changé leur processus d'autorisation.

Par conséquent plus la moitié des répondants, 57,7 % et 61,5 % respectivement, a subi un changement affectant soit leur structure organisationnelle ou leur processus d'autorisation.

Quatorze autorités compétentes ont répondu à la nature du changement :

- 8 sont passés d'exiger la notification à l'autorisation ;
- 2 de l'absence de demande d'informations sur les essais de phase I à une autorisation ;
- 4 de la notification de toutes les phases à une autorisation.

	Oui	Non
Changement de structure d'organisation	15	11
Changement de procédure d'organisation	16	10
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune demande d'information à l'autorisation</li> </ul>	4	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune demande d'information pour la phase I à l'autorisation</li> </ul>	2	
<ul style="list-style-type: none"> <li>De la notification à l'autorisation</li> </ul>	8	

**Table 2 - Changement observés suite à l'implémentation de la directive**

### Nombre de CTA soumis

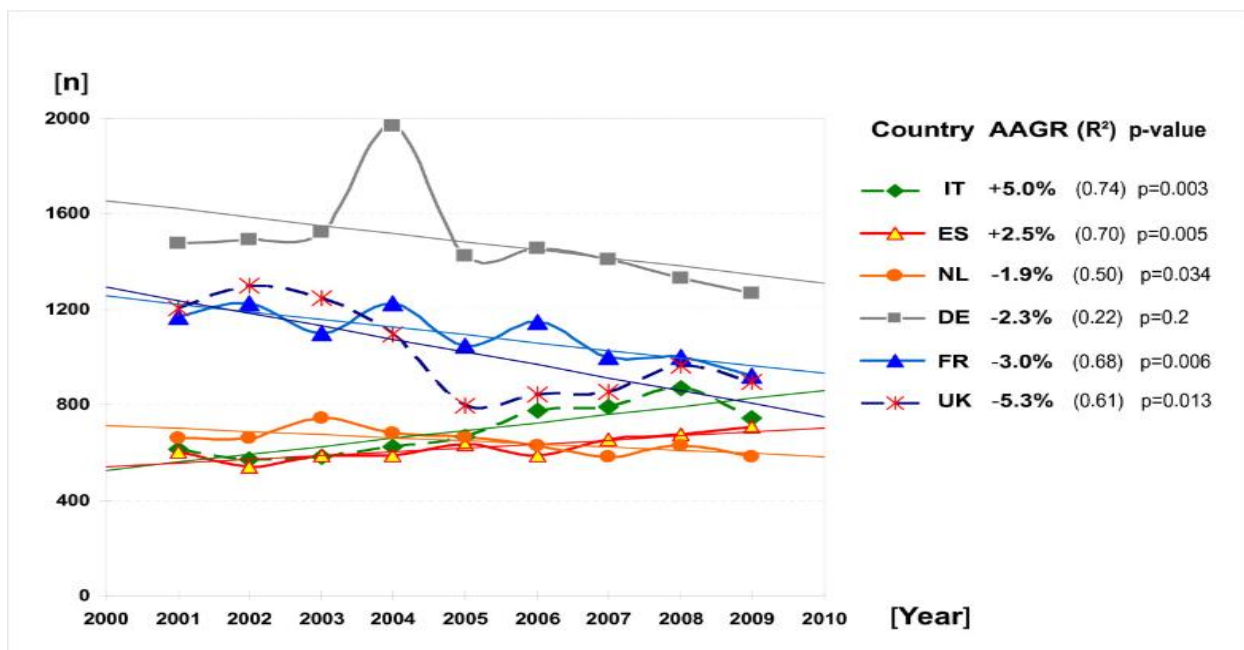
Le nombre total de CTA soumis par an au cours de la période d'observation est passé de 991 (en 2000) à 5028 (en 2007) et 4400 (en 2010), ces données sont conformes à ceux de la Commission européenne. Selon la commission, environ 25% des essais cliniques dans l'UE, sont menées dans plus d'un pays ; ces essais multinationaux pour la plupart représentent environ 60% de tous les CTA soumis dans l'UE. En additionnant toutes les demandes d'essais rapportées, le rapport ICREL a conclu que le nombre de CTA entre 2003 et 2007 n'a pas changé de manière significative, une légère augmentation de 1,5% est observée. Respectivement, ICREL a fait état d'une augmentation significative de 10,5% du nombre de CTA soumis par des sponsors commerciaux à travers l'UE (Figure 4), ainsi qu'une diminution non significative de 25,6% des CTA soumis par les sponsors non commerciaux (Figure 5).

Le rapport a également noté que la plupart des pays enregistrant un grand nombre de demande d'autorisation avant l'implémentation de la directive ont connu une certaine baisse de leur activité de recherche en raison d'une baisse du nombre de CTA parrainé par des entités non commerciales (Figure 4).

En effet, sur une période de neuf ans, une baisse du nombre de CTA a été observée aux Pays-Bas, en Allemagne, en France et au Royaume-Uni (Figure 3). Pour l'Allemagne, la mise en œuvre retardée de la directive en Août 2004 représente un changement radical puisqu'on passe d'une notification d'essai à un système

d'autorisation d'essai. Une forte augmentation des demandes d'autorisations par notification a donc été observée au printemps et au début de l'été 2004 en Allemagne. Ce pic est dû au fait que de nombreux sponsors avaient anticipé l'augmentation de la charge de travail et les coûts liés à la nouvelle législation.

Pour le Royaume-Uni, la baisse très significative des activités d'essai juste après le changement de législation confirme que la baisse globale du nombre de CTA soumis au cours de la dernière décennie a été principalement causée par une baisse des activités d'essais de sponsors non commerciaux.

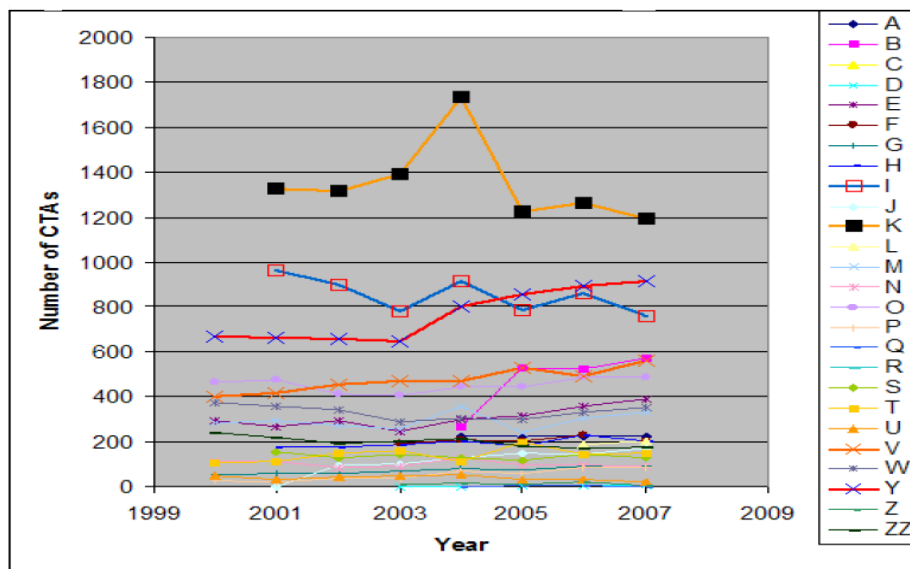


**Figure 3 - Nombre de CTA annuels pour la période de 2001 à 2009 (29)**

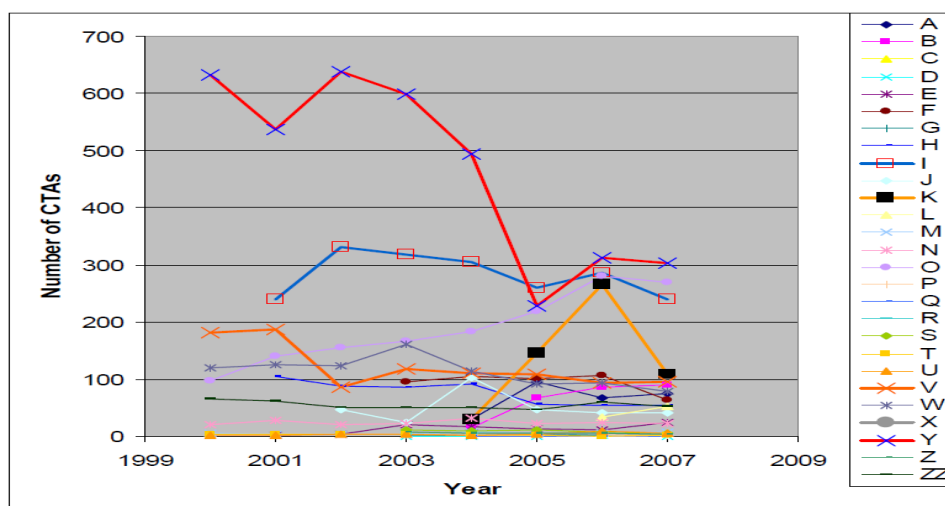
En revanche, les autorités compétentes enregistrant un petit nombre de CTA ont eu tendance à augmenter légèrement leur activité au fil du temps (figure 6).

L'Espagne et Italie ont par exemple vu le nombre de CTA en constante augmentation. En Italie cette croissance est due aux promoteurs non commerciaux, alors que la croissance observée en Espagne est due à une activité accrue des sponsors commerciaux.

Toutefois, les données d'ICREL concernant le nombre CTA sont à nuancer puisque ces données ne fournissent pas d'informations sur la façon dont la croissance des CTA a été impactée au niveau national.



**Figure 4 -Nombre de CTA soumis par les entités commerciales par Etat membre**



**Figure 5 - Nombre de CTA soumis par les entités non commerciales par état membre**

Si l'on s'intéresse à la situation mondiale, il a été signalé à plusieurs reprises l'accroissement progressif des ECs dans les pays émergents.

La Commission européenne dans son rapport d'évaluation initiale, ainsi que l'Agence européenne des médicaments sont arrivés à des conclusions similaires, indiquant qu'en plus de l'Amérique du Nord, en particulier l'Asie et l'Amérique latine ont commencé à recruter un nombre significatif de patients dans des essais internationaux utilisés pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché en UE. Il est fait état que le nombre CTA en Amérique du Nord et en Asie au cours de la dernière décennie, ont augmenté en moyenne de plus de 5% par an, c'est à-dire plus

qu'en Europe. Cela souligne le fait que la baisse du nombre de CTA soumis en UE soit une des causes de la baisse de compétitivité de l'UE en matière de recherche clinique.

### Nombre de SUSARs et amendements substantiels

De même, entre 2004 et 2007, une forte augmentation des amendements substantiels et SUSAR sont à noter, coïncidant avec la période de la mise en œuvre du CTD. L'introduction de la définition d'évènement indésirable inattendu (SUSARs) dans l'EU-CTD s'est produite avec l'intention de réduire le nombre de rapports soumis et donc de réduire la charge de travail pour toutes les parties impliquées dans ce processus. Ainsi, contrairement à l'attente, la directive n'a pas abouti à une diminution du nombre de rapports de sécurité soumis aux ANC, mais plutôt à une forte augmentation (Figure 6)

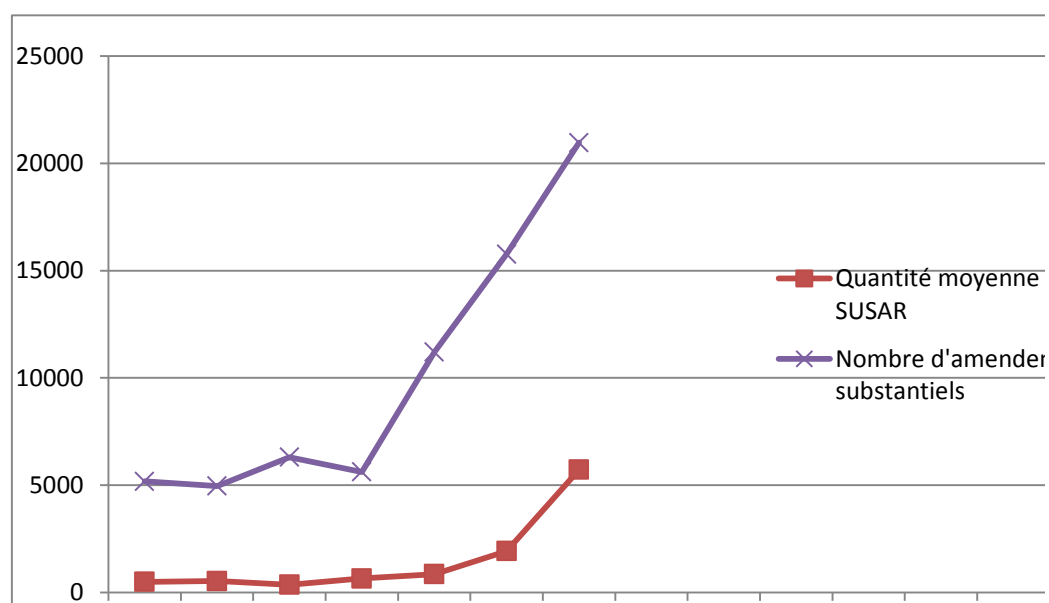


Figure 6 - Nombre SUSAR, MnCT et SA enregistré auprès des AC (30)

### Accroissement de la charge de travail

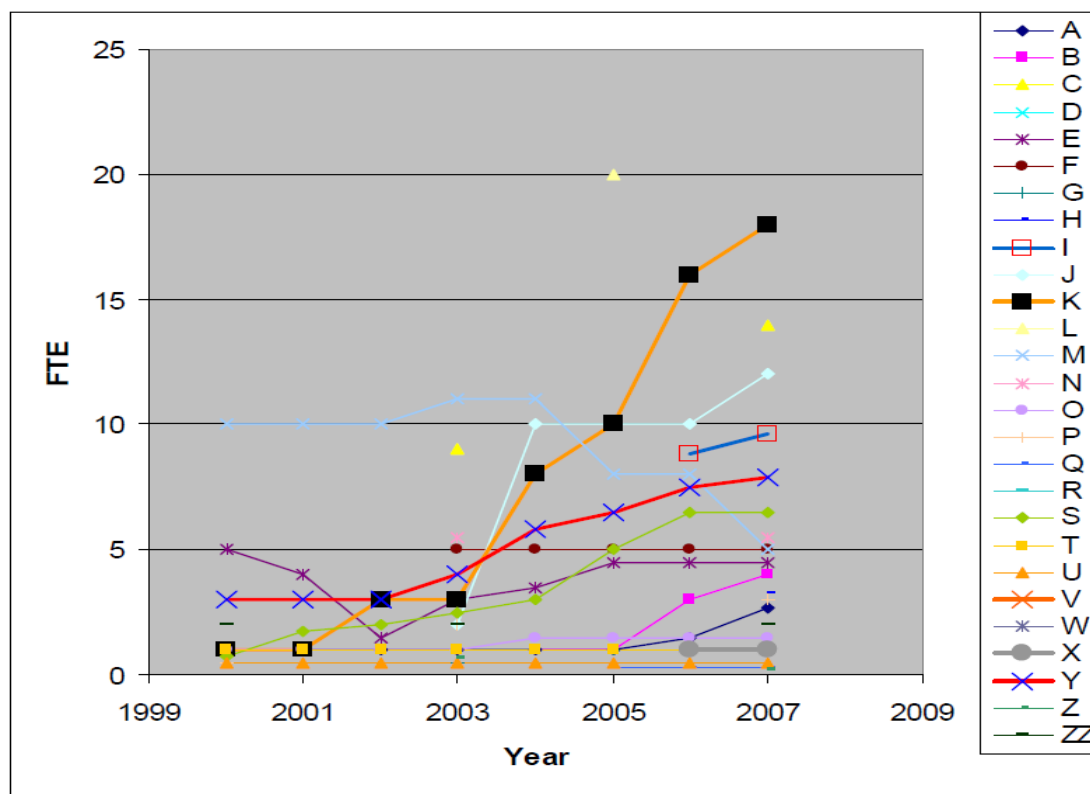
La mise en place et l'application de la directive dans les législations nationales ont conduit à une augmentation de la charge de travail dans les agences de santé et le sponsor, nécessitant plus de main d'œuvre. L'ICREL a, lors de cette étude, fait une mesure des effectifs (en temps plein équivalent, FTE « *full time equivalents* ») nécessaires pour les différentes tâches liées à la promotion des nouvelles activités incombant aux AC.

Year	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
MEAN / inst. EU	2.37	2.58	2.55	3.39	4.27	3.94	4.75	5.31
Sample size EU	10	9	9	16	12	14	16	20

**Tableau 3 - Nombre moyen de FTE par institution**

La moyenne a été définie comme étant la fraction du nombre total de FTE divisée par le nombre de réponses par les ACs pour chaque année.

Le tableau ci-dessus montre que le nombre moyen d’FTE a augmenté au fil du temps. La comparaison des informations à partir d’un nombre égal de répondants, en 2003 et 2006 a montré que l’évaluation scientifique des CTAs après l’entrée en vigueur de la directive nécessitait environ 1,3 FTE de plus qu’avant. Cela est illustré dans le graphique ci-dessous.



**Figure 7-Nombre de FTE par institution**

Si la directive 2001/20/CE a eu pour conséquence l'augmentation de la main d'œuvre au sein des ACs pour mener à bien les activités liés à l'évaluation d'un dossier d'EC, il fut également nécessaire pour ces ACs de revoir à la hausse leur budget annuel.

### Budget annuel par institution

L'ICREL a tenté de mesurer l'impact financier potentiel de l'implémentation de la directive. Un grand nombre d'ACs ont répondu et signalé une augmentation de leur budget à partir de 2004. L'ampleur de cette augmentation était, cependant, très pays spécifique, telle que présenté dans la figure ci-dessous.

Le budget annuel moyen par établissement, en 2004, était 1,5 fois plus élevé qu'en 2003 et en 2007, il était 2,3 fois plus élevé qu'en 2003.

Ces résultats ont conduit à la conclusion que les autorités compétentes ont connu une augmentation importante de leurs budgets annuels à la suite de la mise en œuvre du CTD pour avoir réorganisé leurs structures et avoir mis en place de nouvelles procédures d'évaluation avec une main d'œuvre supplémentaire.

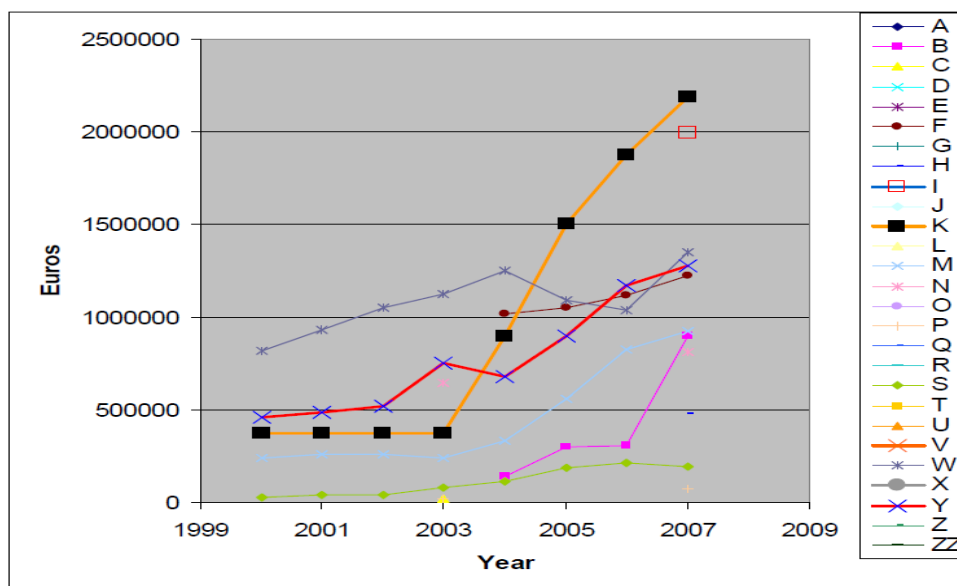


Figure 8 - Evolution du budget annuel par institution

La directive a également impacté les sponsors notamment lorsque ceux-ci ont la volonté d'effectuer un EC dans plus d'un Etat membre.

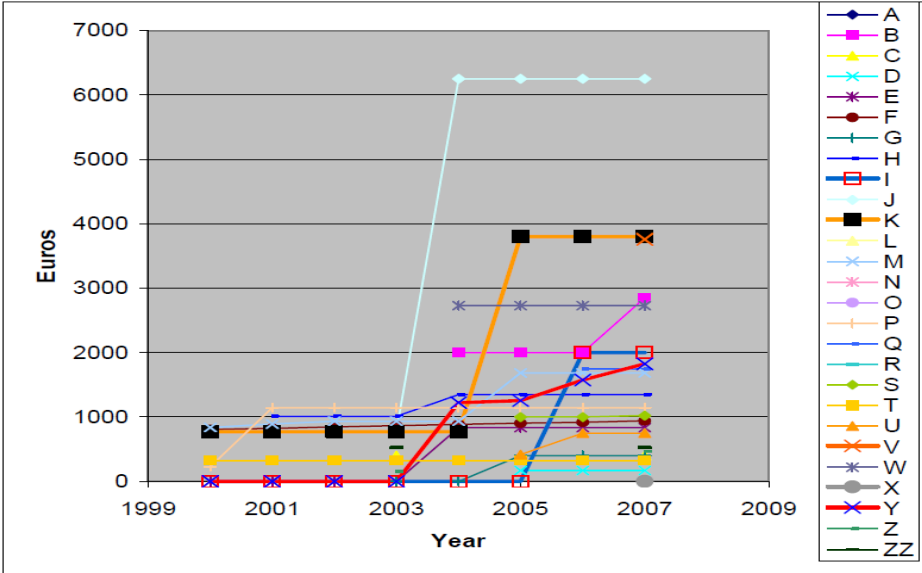
**1.6.2 Conséquences aux regards des sponsors**

Dans le but de couvrir les coûts supplémentaires résultants de leur obligation de satisfaire aux exigences de l'EU-CTD, les autorités compétentes de l'UE ont choisi des approches différentes, l'une d'elles fût la révision de la redevance lors d'un dépôt.

**Coût d'un dépôt de CTA**

A partir de 2003, l'EU-CTD étant en cours d'implémentation dans la plupart des pays, on remarque une augmentation drastique des frais de soumission pour deux pays (K et M) et des augmentations progressives de 2005 à 2007 dans les autres états membres en concordance avec l'implémentation de la directive dans ces pays-là.

Le pourcentage de frais varie d'un pays à l'autre, mais globalement, on note une augmentation de près de 236.2% des coûts de soumission en 6 ans (résultats statistiquement significatif).



**Figure 9 - Coût d'un dépôt par Pays**



Suite à l'implémentation de la directive, de nombreux sponsors non commerciaux ont exprimé des préoccupations sérieuses sur les conséquences de la directive en termes de coûts pour la mise en place de différents aspects de la législation ainsi que les procédures administratives.

Ils considèrent que l'augmentation des coûts est à l'origine de la réduction du nombre d'essais cliniques menée en Europe.

Pour résoudre cela, les sponsors non commerciaux devraient pouvoir être dispensé de redevances pour toute demande d'autorisation d'un essai clinique auprès d'une AC ou d'un CPP ; et également dispensé de l'obligation de fournir gratuitement un IMP ayant une AMM ou une assurance prise en charge par la santé publique. (31)

En somme, l'augmentation des coûts administratifs pour les essais cliniques sans valeur ajoutée pour la santé publique est selon ICREL en corrélation avec l'augmentation du personnel au sein des sociétés pharmaceutique pour la soumission des demandes d'AEC qui a doublé par rapport à la situation avant l'entrée en vigueur de la Directive.

Ainsi la directive, la multiplication des procédures administratives en grande partie identiques pour des essais MN-CT est très coûteuse et nécessite plus de main d'œuvre. Ces coûts augmentent encore davantage si les exigences diffèrent d'un pays à l'autre pour différents essais cliniques. Les sponsors passent beaucoup de temps à récupérer les informations pertinentes, à effectuer les modifications demandées. Il est souvent essentiel pour les sponsors d'avoir des services dédiés chargés de recenser les différents documents conformes aux requis nationaux.

### **Interprétations divergentes d'un EM à l'autre**

Un autre aspect en faveur d'un manque d'harmonie d'un EM à l'autre est les interprétations divergentes de certaines notions de la directive.

Notamment dans la définition d'étude interventionnelle et non interventionnelle.

En effet, certaines études cliniques effectuées après l'obtention d'une AMM peuvent être considéré comme une étude interventionnelle dans un EM et une étude non Interventionnelles dans un autre EM. Cette différence réside dans l'interprétation de *'l'intervention'* en termes de prélèvements de sang, des questionnaires ou d'autres mesures.

De même, on note également une divergence dans l'interprétation de la définition d'un médicament expérimental (IMP).

De sorte que, dans un essai multicentrique, un traitement peut être considéré comme un IMP par une AC et pas dans d'autres. Des difficultés particulières sont corrélées à cela en ce qui concerne : l'obligation du promoteur de fournir l'IMP gratuitement ; les exigences en matière d'étiquetage ; et les exigences en termes de rapport annuels d'effets indésirables, pouvant ajouter un lourd fardeau financier et organisationnel si un produit est classé comme un IMP. (31)

### Délai d'approbation

L'une des limites les plus marquées observées lors de la mise en place de la directive est la disparité des délais d'approbation et donc de l'allongement des délais de démarrage de l'EC. La directive exige qu'une autorisation de commencer un essai soit attribuée 60 jours au maximum après le dépôt du CTA. Or, en réalité ce délai d'autorisation est en générale très largement dépassé par la plupart des agences de santé, en fonction des objections majeures ou mineures relevées par chaque agence. Depuis l'entrée en vigueur de l'EU-CTD, le retard moyen enregistré au démarrage des ECs a augmenté de 90 %, pour atteindre 152 jours.

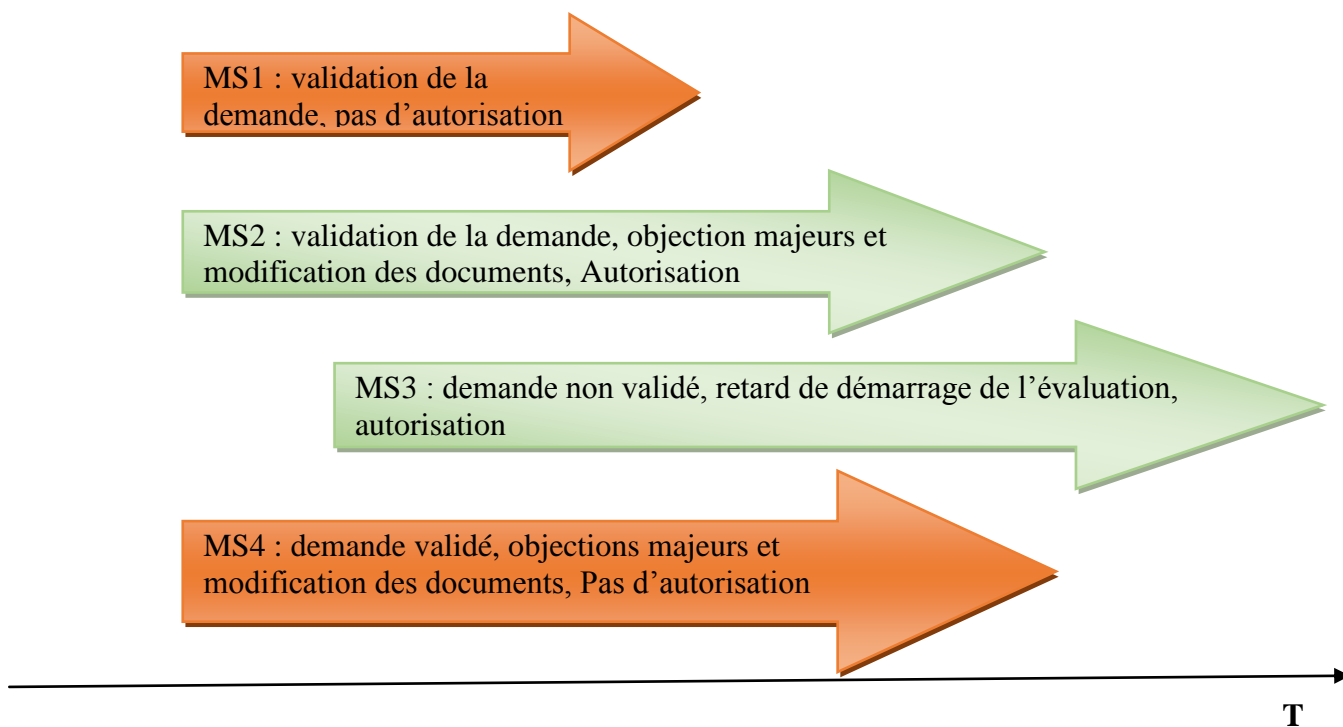


Figure 10 - Soumission d'une demande d'AEC à 4 états membres (32)

En conclusion, la Directive a été largement déplorée pour avoir augmenté les obstacles légaux, la bureaucratie, la charge de travail, une revue à la hausse des budgets d'implémentation par chaque autorité compétente et les coûts de soumission pour les promoteurs. Elle a été critiquée pour avoir nui à la compétitivité de l'Europe en matière de recherche clinique dû à un désintérêt progressif de la recherche clinique en UE. (33)

De plus, un net manque d'homogénéité au niveau des requis administratifs, de l'évaluation est à l'origine de modifications de l'essai dans certains Etats membres. On note un accroissement du délai d'autorisation d'un EC avec des disparités en matière d'autorisations réglementaires entre les EMs. En effet, dans certains cas un essai peut être approuvé dans un pays et rejeté dans un autre. La procédure d'autorisation peut être très consommatrice d'énergie et de temps pour les sponsors et les modifications spécifiques pays dépendants peuvent mettre en péril la valeur scientifique des résultats d'EC.

En réponse à cela, une nécessité d'harmonisation de l'évaluation des essais multicentriques (MN-CTs) en UE est établie par les Etats membres afin d'assurer la sécurité des participants aux ECs, la qualité de l'EC et de favoriser l'accès des patients Européens aux molécules innovantes le plus rapidement possible.

## **VOLUNTARY HARMONIZATION PROCEDURE**

### **HMA ET ORIGINES DE LA VHP**

Les chefs d'agences des médicaments « Head of Medicine Agencies » ont convenu en 2004 d'établir un groupe de coordination des essais cliniques « le clinical trial facilitation group » (CTFG) dont l'objectif est de coordonner et d'harmoniser la mise en place de la directive 2001/20 CE dans les États membres, dans le respect de leur législation nationale. (34)

En octobre 2007, une conférence sur les essais cliniques a été organisée par la Commission européenne et l'EMA. Durant cette conférence, les États membres ont pu faire état de leur expérience quant à la mise en place de la directive et les conséquences qui en ont découlé. L'importance du maintien du suivi des principes généraux pour la conduite de la recherche clinique dans l'UE a été reconnue notamment (35)

- protéger les participants des essais cliniques ;
- veiller à la recherche de haute qualité dans l'UE,
- contribuer à un environnement de recherche favorable dans l'UE
- apporter des médicaments innovants aux patients le plus rapidement possible.

Pour ces raisons, la nécessité d'harmoniser les essais multicentriques « MN- TC » en UE fût établie, afin d'assurer non seulement la protection des participants mais aussi la valeur scientifique des ECs. De ce fait, une harmonisation des processus et des pratiques relatives aux MN- CTs est devenue une priorité pour le CTFG.

Ainsi, après 2008, ce groupe de travail de l'HMA, avec l'aide des experts du Paul-Ehrlich-Institut (PEI) a développé une nouvelle procédure d'autorisation «Voluntary harmonisation procedure » (VHP). Cette VHP représente une avancée majeure dans la soumission des essais cliniques tant pour les sponsors que pour les agences de médicaments en Europe.

La plupart des agences de l'UE ont confirmé leur participation aux procédures de VHP. Cependant, la Croatie, Chypre, Le Lichtenstein, Luxembourg, La Slovaquie et la Slovénie ont décidé de ne pas faire partie de la VHP. **(Annexe 3)** Dans tous les cas, une AC peut refuser de participer à une VHP, dans ce cas, une soumission à l'autorité nationale en parallèle de la VHP doit avoir lieu.

Cette procédure ne concerne que les agences de santé, la soumission aux Comités d'Ethiques au niveau national doit être considérée par le promoteur en parallèle.

## **DEFINITION ET ACTEURS DE LA VHP**

VHP est une procédure d'harmonisation de l'évaluation des dossiers d'essais cliniques ayant lieu dans plusieurs pays.

Il s'agit d'une procédure volontaire/optionnelle permettant une évaluation consolidée d'un dossier unique par tous les états membres qui acceptent de participer à la VHP. Le dossier soumis doit répondre aux requis de base d'un dossier d'essais cliniques régit par la directive 2001/20/CE.

Tous les MN - CTs impliquant deux ou plusieurs états membres souhaitant participer sont éligibles à la procédure de VHP à condition qu'aucun CTA n'ait été soumis ou approuvé auparavant pour cet essai dans un état membre de l'UE et pour le même principe actif.

Plusieurs acteurs interviennent dans la procédure de VHP :

- le VHP Coordinateur (VHP-C) est un représentant du CFTG en charge de coordonner toutes les VHP soumises ;
- les pays participants (P-AC) sont les états membres concernés par l'essai et souhaitant participer à la VHP sur une base volontaire ;
- le pays de référence (Ref-AC) est l'autorité compétente responsable de l'évaluation scientifique principale du dossier, de la consolidation des objections majeurs et de la réévaluation des réponses du sponsor en collaboration avec les autres P- NCA.

## **SOUMISSION ET EVALUATION DU DOSSIER D'ESSAI CLINIQUE**

Dans sa demande d'autorisation d'essai, le sponsor doit inclure l'ensemble des états membres de l'union dans lesquels il planifie son essai.

La soumission d'un dossier de VHP pour un médicament expérimental rend impossible une soumission nationale en parallèle sauf avis contraire donnée par le VHP-C.

La procédure de VHP se déroule en trois phases.

La phase 1 correspond à la demande et validation de participation à une VHP.

La phase 2 est la phase d'évaluation proprement dite, avec un examen scientifique du dossier d'essai clinique (CTA) effectué par l'ensemble des autorités compétente.

La Phase 3 correspond à l'étape nationale, le dossier CTA est soumis à chaque AC dans le respect des requis nationaux.

### **Phase 1 : demande de participation et validation administratif**

Le sponsor informe électroniquement le VHP-C de sa volonté de faire une demande de VHP (*VHP-CTFG@VHP-CTFG.eu via e-mail / Eudralink*) pour un essai clinique MN-CT prévue, en joignant une lettre de demande et le dossier CTA complet.

Cette lettre doit contenir et décrire les principales caractéristiques de l'essai et indiquer les pays de l'UE qui sont impliqués. Le promoteur a l'obligation de faire paraître dans cette lettre sa proposition du promoteur d'un Ref-AC parmi les P-ACs.

Si aucune proposition n'est faite dans la demande initiale, une proposition sera faite à l'initiative du VHP-C.

Un ou plusieurs états peuvent refuser de participer à la VHP, dans ce cas une soumission nationale en parallèle de la VHP est nécessaire.

L'état ciblé comme Ref-NCA peut refuser ce rôle et dans ce cas un autre P-NCA doit se proposer sinon la procédure de VHP sera rejetée.

Dès réception de la demande et du CTA, celle-ci est enregistré dans la base de données de VHP par le VHP-C et un numéro VHP est attribué au demandeur.

Le VHP-C après validation du dossier va le transmettre électroniquement à l'ensemble des P-ACs. La validation s'effectue dans les 5 jours ouvrables après réception de la demande et le VHP-C en informera le demandeur. La date de

démarrage de la procédure est fixée en fonction du statut de la demande (dossier valide ou à compléter).

## **Phase 2 : évaluation du dossier par tous les états membres**

### **Etape 1 : Dépôt du dossier**

L'évaluation du dossier par les autorités doit se faire dans un délai maximum de 60 jours sauf pour les médicaments de thérapie innovante (Advanced Therapy Medicinal Product), le délai est étendu à un total de 90 jours.

Pendant toute la durée de la procédure de VHP, tout contact direct avec les P-NCA est interdit, le VHP- C étant le seul contact, il s'assure et veille à ce que tous les P-ACs et le promoteur reçoivent des informations identiques.

Au cours de l'évaluation des objections mineures ou majeures peuvent être relevées par les états membres, dans ce cas une liste récapitulant ces objections sera transmise au demandeur par le VHP- C par e -mail au 32<sup>ème</sup> jour de la procédure. Le demandeur doit transmettre une réponse au plus tard au 42<sup>ème</sup> jour de la procédure.

Au risque de voir la procédure de VHP clôturée, le demandeur doit soumettre l'ensemble des documents requis dans le délai imposé par le VHP-C ; si une telle décision est prise, elle sera dès lors notifiée à l'ensemble des états participants.

### **Etape II : Jour 42 à Jour 60**

Après réception du document de réponse du demandeur, celle-ci est immédiatement envoyé par le VHP-C à tous les P-ACs pour évaluation.

L'évaluation peut conduire à plusieurs cas de figure :

- si un consensus est atteint, à savoir la version révisée du CTA est considérée approuvable par tous les P-NCA aux environs du jour 56, le VHP- C envoie au demandeur une déclaration par courriel en mentionnant que toutes les objections ont été résolues et que les états ont considéré à l'unanimité le CTA révisé approuvable.

La soumission nationale du CTA dans chaque NCA peut commencer.

- si aucun consensus n'a lieu entre les états au jour 56, les états seront invités à exprimer leurs points de vue et les solutions possibles aux problèmes en suspens, de sorte qu'une décision finale puisse être donnée.

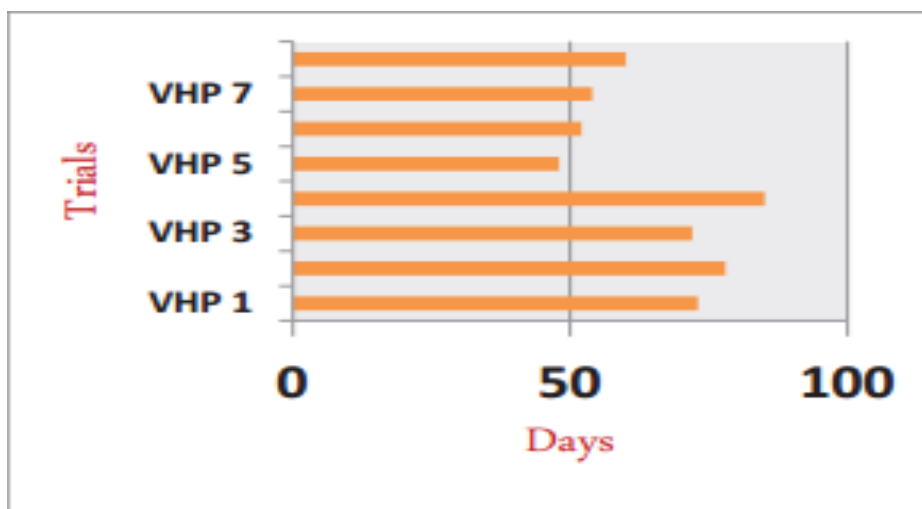
Une réunion est organisée afin de prendre une décision, plusieurs cas de figure peuvent se présenter. Les états peuvent prendre une décision unanime, l'original ou la version révisée du CTA est approuvable : un e-mail sera envoyé au demandeur au jour 60 faisant état de la décision. La soumission nationale dans chaque état membre peut alors commencer. En outre, les états peuvent décider de donner une opinion positive de la VHP sous condition que des versions révisées et clean des documents requis soient soumis au VHP-C dans les 10 jours après cette opinion favorable, et ce avant de démarrer la phase nationale. Les états se prononceront sur l'acceptabilité de la réponse et des documents supports auprès du VHP- C dans les 8 jours après la soumission.

Cependant, les ACs peuvent décider que le CTA n'est pas approuvable au bout de 60 jours, dans ce cas l'information sera envoyée au sponsor avec une justification de la raison du refus ainsi que des solutions proposées pour y remédier lors d'une re-soumission ultérieure (meilleure alternative que le dépôt national non harmonisé).

Dans certains cas, un ou plusieurs états membres peut statuer que le dossier n'est pas approuvable, dans ce cas, les points divergents et les noms des états qui estiment certaines objections comme non résolues, seront transmis au demandeur. Les points divergents seront en outre discutés avant ou pendant la phase nationale dans ces pays. Les délais de soumission et d'approbation en phase nationale seront cependant différents de ce qu'impose la guideline.

Toutefois, si à la fin de la procédure de VHP, un état statue sur une objection comme non résolu ou si les solutions proposées par ces états ne sont pas acceptables pour le promoteur, celui-ci peut décider de ne pas y déposer un CTA (retrait du dossier)





**Figure 11 - Délai de la soumission du dossier à l’approbation de la VHP (phase I et II)**

Pour conclure sur cette phase d’évaluation, en général, les délais de la sont respectés et une opinion est donnée en moyenne dans les 60 jours après la soumission. (36)

### **Phase 3: la soumission nationale**

L’opinion positive obtenue après la VHP ne déroge pas le sponsor de son obligation de soumettre le dossier CTA dans chaque état membre ou l’essai est prévu, comme indiqué dans la directive (2001/20 / CE), et cela conformément aux réglementations nationales des États membres.

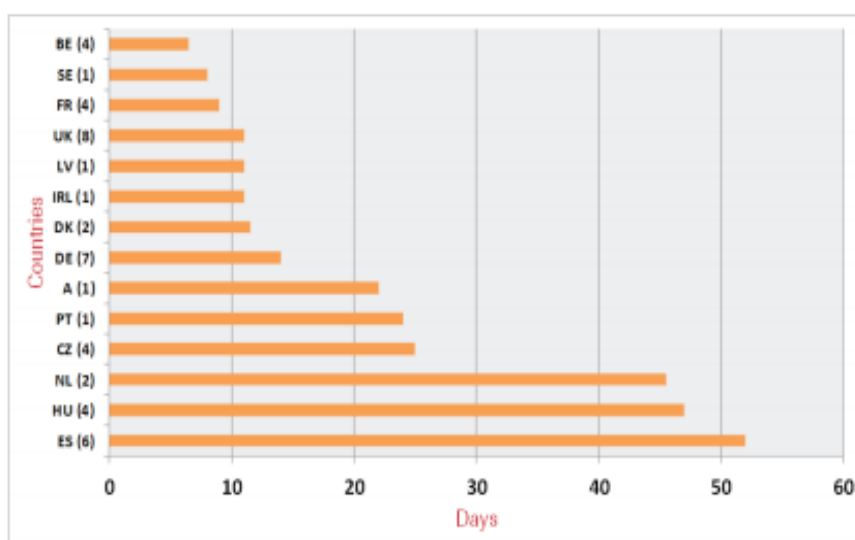
Pour toute soumission nationale une lettre d’accompagnement du CTA est nécessaire. Celle-ci doit rappeler à l’AC que le MN-CT a été évalué par la procédure de VHP, avec le document attestant de l’approbation de la VHP.

Cette lettre doit indiquer les versions de documents qui ont été acceptées au terme de la VHP et une déclaration assurant que ces versions sont celles approuvées dans le VHP.

Les soumissions du CTA à l’autorité compétente par le demandeur ne devraient normalement pas être postérieures à 20 jours après réception de la déclaration d’acceptabilité de la VHP. Cette soumission est faite par les filiales du groupe dans chaque état membre ou l’essai est prévu. En générale, lorsque la maison mère soumet le dossier CTA au VHP-C, celui est envoyé en parallèle aux filiales du laboratoire pour leur laisser le temps de se préparer à la phase nationale.

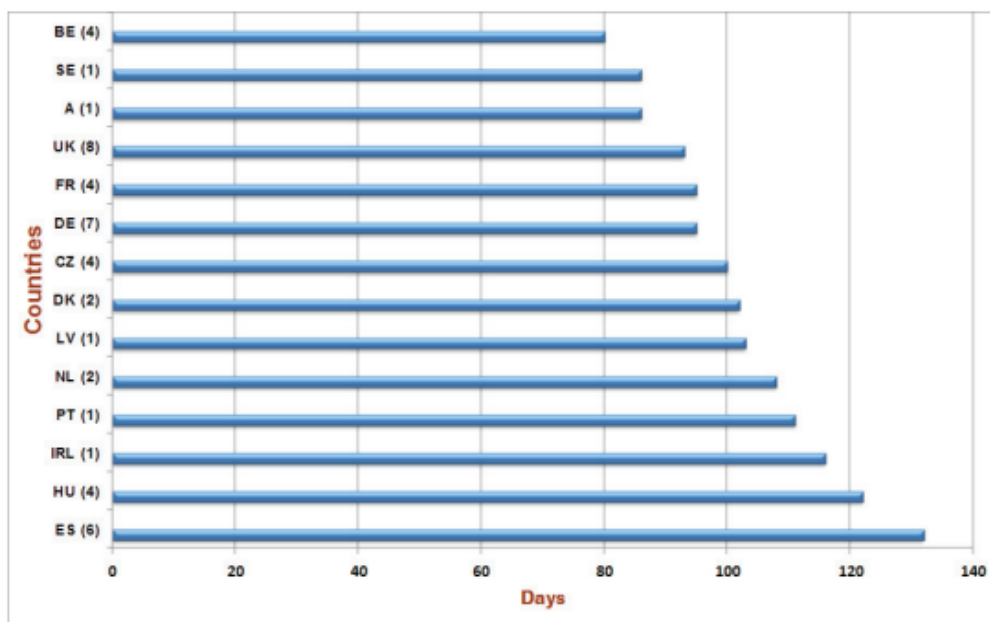
Il est convenu par les États membres, qu'après une décision positive par VHP, une autorisation devrait être délivrée dans les 10 jours par chaque état et qu'aucune discussion scientifique sur les documents approuvés au cours de la procédure (par exemple Protocole, IB, IMPD) ne sera lancée à nouveau. (34)

En réalité, chaque agence a tendance à demander des documents supplémentaires répondant à leurs exigences nationales.



**Figure 12 - Délai de la soumission nationale à l'approbation (entre 2009 à 2012) (36)**

On remarque sur la figure ci-dessus que les délais d'approbation nationale est très pays dépendant et s'étend de 8 jours à plus de 50 jours, ce qui est très supérieur au délai imposé par la guideline de VHP.

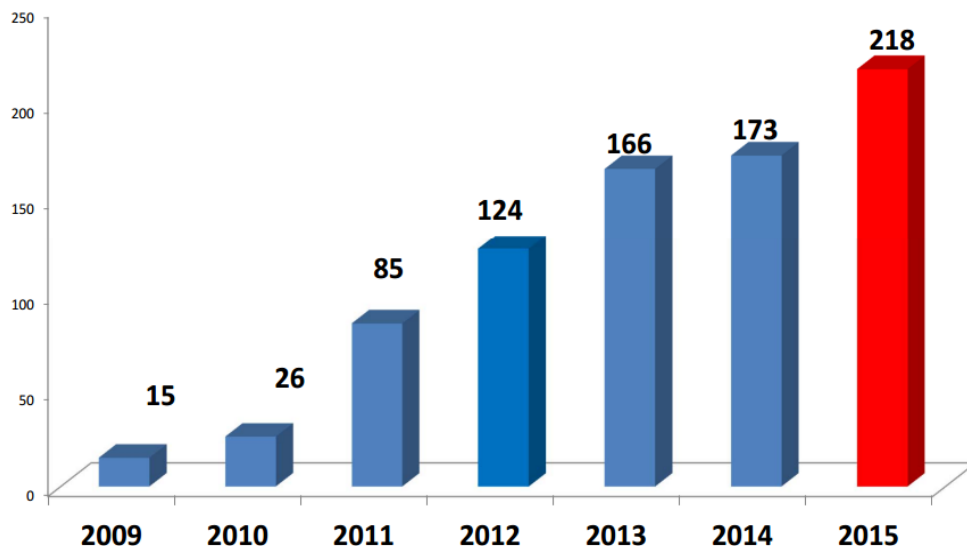


**Figure 13 - Délai de la soumission à l'approbation nationale (36)**

Sur la base de l'expérience de certains sponsors au cours des cinq dernières années dans la réalisation de nombreux essais multinationaux chaque année, le délai pour l'approbation du CTA est d'un à six mois après la soumission à différents pays de l'UE participant.

#### **AVANTAGES ET INCONVENIENTS**

Pour les essais multinationaux, l'expérience globale de la VUP est positive, puisque le nombre de CTA soumis n'a cessé d'augmenter au cours des six dernières années avec 80% de demandes soldées par une décision positive.



**Figure 14 : nombre de VHP soumis par an (37)**

L'un des avantages rencontrés par les sponsors est bien évidemment l'évaluation consolidée d'un seul dossier par tous les états membres, permettant ainsi de ne recevoir qu'une seule liste de questions au lieu de plusieurs listes. (38) Cela permet au sponsor un gain de temps dans la préparation de la réponse. (39)

Une évaluation actuelle montre que la procédure a en effet clairement accéléré l'autorisation d'études cliniques multinationales puisqu'en 2011, la durée moyenne nécessaire jusqu'à ce que l'autorisation d'un essai clinique multinational soit obtenue s'élève à seulement 82 jours. Cela reste tout de même à nuancer puisque ce délai est sponsor dépendant car en fonction des pays participants à la VHP certains délais peuvent être plus longs que si une soumission nationale avait eu lieu. (36)

Dans l'ensemble, la VHP semble être un pas dans la bonne direction pour gérer certains des défis rencontrés lors des procédures nationales actuelles de soumission de CTA. En outre, pour chaque procédure de VHP, il y a une forte probabilité qu'un avis discordant d'un État membre puissent conduire à une modification du protocole après que l'essai ait été initié dans d'autres pays, ce qui est à l'origine d'un design de l'essai non uniforme d'un état à l'autre.

La VHP a été une amélioration, mais reste insuffisante en ce sens qu'elle ne couvre que les procédures de soumission et non pas l'harmonisation des exigences.

Des problèmes pratiques existent notamment lors de l'ajout d'un Etat membre supplémentaire, les modifications substantielles etc.

L'industrie a besoin de plus d'efforts de la part des agences de santé pour créer un moyen plus efficace de gestion du processus CTA.

Les critiques émises par les différents acteurs intervenant dans la recherche clinique sur l'application de la directive 2001/20/CE a permis à l'UE de réfléchir à un cadre réglementaire simplifié, efficace et prévisible pour l'autorisation des essais cliniques dans le respect des exigences nationales.

## **REGLEMENT UE N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL DU 16 AVRIL 2014 ABROGEANT LA DIRECTIVE 2001/20/CE (EU-CTR)**

### **3.1. HISTORIQUE ET OBJECTIFS DU REGLEMENT**

Dans le but de remédier aux lacunes et de « renforcer l'attractivité de l'UE pour la recherche clinique », la Commission européenne a publié le 17 Juillet 2012, une proposition de règlement visant à abroger la directive 2001/20/CE. Cette proposition fait suite à une vaste consultation et débats auprès des agences de santé, menés par le Parlement européen et Conseil des ministres. Afin de mesurer l'efficacité de la directive 2001/20/CE, les débats avaient pour but l'analyse de l'impact qu'a eu la directive 2001/20/CE sur la compétitivité de l'Europe dans le secteur de la recherche clinique. (40)

Si celle-ci a permis d'améliorer et d'assurer un haut niveau de sécurité des patients, on notera une complexité des procédures d'évaluation avec un accroissement des coûts et délais d'autorisations (voire Partie I), mais également des disharmonies observées fautes d'exigences réglementaires en phase avec les réalités et les besoins pratiques dans chaque état membres. (41)(42)

Les débats avaient pour objectif de mettre en lumière les problèmes rencontrés et de discuter d'un nouveau cadre réglementaire plus moderne pour le dépôt, l'évaluation et le suivi des demandes d'essais cliniques, dans un contexte d'essais multicentriques. Dans le but de réduire d'une part les charges administratives pour le sponsor et les agences et d'autre part les coûts de fonctionnement, les retards de démarrage de l'essai. Ce nouveau cadre réglementaire sera plus adapté à la réalité des essais et axé sur la sécurité et les droits des patients. Cette nouvelle législation aura pour but d'harmoniser, de simplifier et d'accélérer les procédures d'AEC, dans le respect des normes de qualité et de sécurité des médicaments, en les rendant plus flexibles (43)

Le 16 Avril 2014 est adopté une proposition du règlement sur les essais cliniques (UE -CTR), il est publié le 27 mai 2014 au Journal officiel de l'union. (**Annexe 4**)

La forme juridique d'un règlement implique que les nouvelles dispositions qu'elle contient relatives aux demandes d'autorisation et autres aspects des essais soient directement applicables et invocables par les différentes parties prenantes de la recherche clinique (promoteurs, Investigateur, sujets de la recherche...).

Les états membres peuvent ainsi s'appuyer sur un seul texte sans nécessité d'une transposition nationale de celle-ci permettant ainsi de renforcer l'harmonisation des mesures nationales jugées encore insuffisantes et de favoriser la conduite d'essais dans plusieurs EMs. (44)

Cependant, certains aspects liés à la sécurité des patients (responsabilité civile et pénale des dommages) doivent être complétés par les législations nationales.

### **Entrée en Vigueur du règlement**

L'entrée en vigueur du règlement est prévue 6 mois après la publication par la Commission européenne d'un document relatif au bon fonctionnement du portail et de la base de données des essais de l'Union européenne. (45)

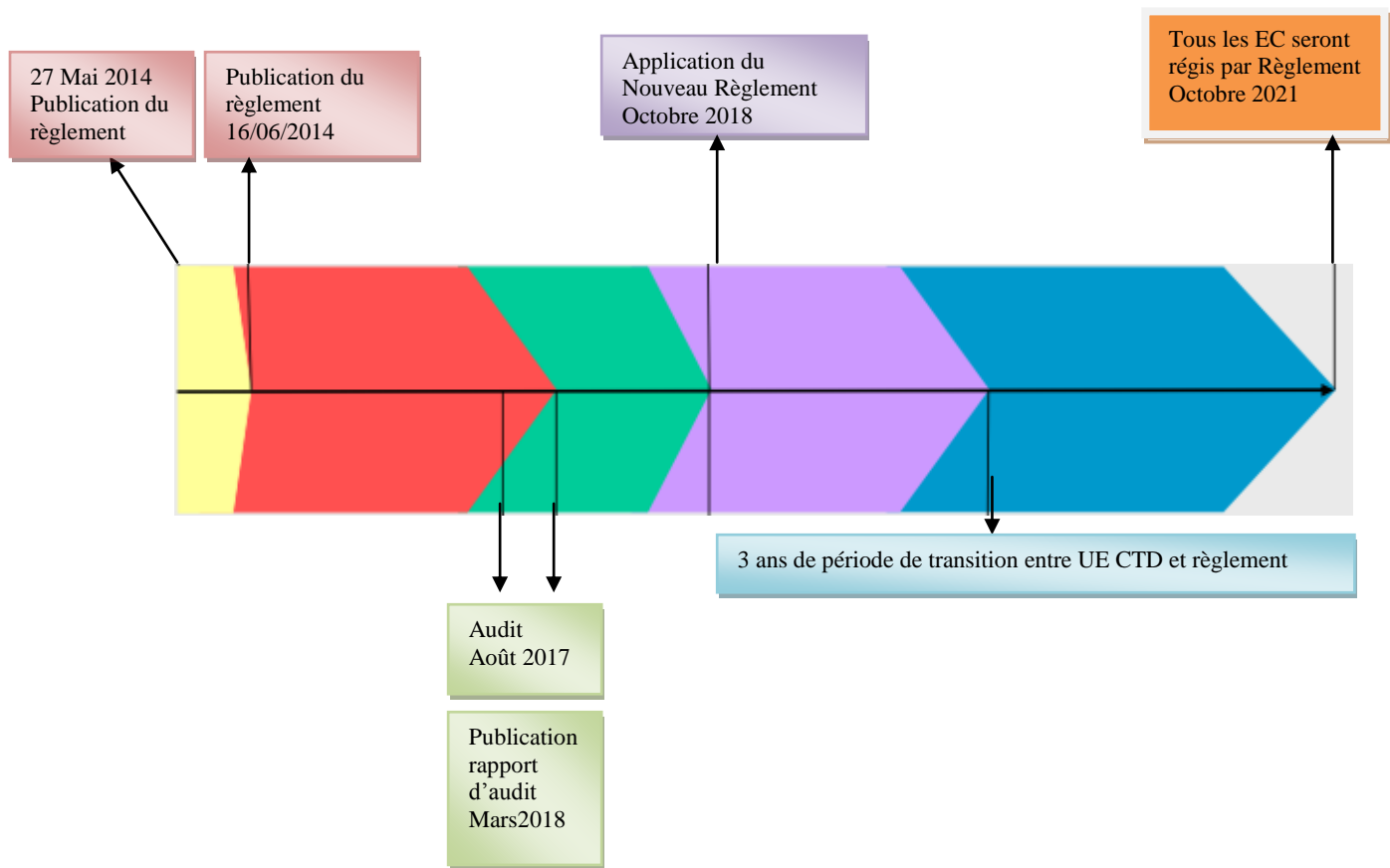
Conformément à l'article 82 (2) du règlement, le conseil d'administration de l'Agence Européenne (EMA), sur la base d'un rapport d'audit indépendant, informe la Commission lorsqu'il a vérifié que le portail de l'UE et la base de données répondent aux spécifications fonctionnelles.

En Décembre 2015, l'EMA a révisé les délais de mise à disposition du portail et, par conséquent, elle prévoit maintenant d'avoir le portail de l'UE et la base de données de l'UE disponible pour un audit indépendant en Août 2017. Ainsi si les systèmes passent l'audit alors le règlement entrera en application en **Octobre 2018**. (46) (Annexe 5)

Par ailleurs, des mesures transitoires seront détaillées notamment pour les essais qui auront été déposés avant la date de mise en application

Une période de transition de trois ans est prévue à l'article 98 du règlement. Ces trois années sont comptées à partir de la date de son application. D'octobre 2018 à octobre 2019, les dossiers d'EC peuvent être soumis soit dans le cadre du nouveau règlement en utilisant le portail et la base de données de l'UE, ou en vertu de la directive 2001/20 / CE. Pour les deux années suivantes les essais cliniques autorisés en vertu de la directive continueront d'être régis par cette directive.

Les essais autorisés en vertu de la directive et toujours en cours trois années après la mise en place du Règlement seront dès lors régis par le règlement. (46)



**Figure 15 - Entrée en vigueur et dispositions transitoires (ANSM)**

	6 mois	1an	2 ans	3 ans	4 ans	5ans	+...
<b>Principe</b> Art. 99	Directive 2001/20/CE	Application du règlement EC : AEC-AMS-vigilance-étiquetage...					
<b>Dérogation</b> Art.98.1	Dépôt demande AEC selon Directive 2001/20/CE	EC continue sous le régime par la directive 2001/20/CE			Mise en conformité avec le règlement EC : AMS – vigilance ...		
<b>Dérogation</b> Art. 98.2		Dépôt demande AEC	EC continue sous le régime par la directive 2001/20/CE		Mise en conformité avec le règlement EC : AMS – vigilance ...		

Publication doc fonctionnalité EU database & EU portal

Date publication + 6 mois

Date publication + 18 mois

Date publication + 42 mois

**Figure 16 - Dispositions transitoires (ANSM)**



Le champ du nouveau règlement est vaste, couvrant de nombreux aspects sur les ECs :

- les procédures d'autorisation ;
- le démarrage de l'EC, suspension ou arrêt temporaire ;
- la protection des sujets, le consentement éclairé ;
- les rapports de sécurité ;
- l'assurance.

### 3.2. CADRE JURIDIQUE DU RÈGLEMENT

#### Champ d'application

Le champ d'application du Règlement apparaît comme étant très proche de celui de la Directive. Le règlement s'applique à tous les essais cliniques = études cliniques menés dans l'UE, en rapport avec l'homme visant à s'assurer de la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain.

Ces essais doivent répondre aux conditions suivantes :

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

Cette définition apparaît comme plus précise que celle de la directive.

Une nouvelle notion est incluse dans le champ d'application du règlement, les essais qualifiés de **faible niveau d'intervention** (notion absente de la directive) (Article 2.3) investiguant des médicaments expérimentaux ayant au préalable une autorisation de mise sur le marché et utilisé conformément à leur AMM. En outre, certains médicaments expérimentaux peuvent être utilisés pour des indications non prévues par l'autorisation de mise sur le marché dès lors que cette utilisation "hors AMM" est « étayée par la publication de preuves scientifiques sur leur innocuité et leur efficacité » (47)

Cette mesure peut compromettre la protection des participants, pour les essais répondant à cette définition, les requis réglementaires en termes de dossier seront proportionnellement réduits.

Comme antérieurement, les **études non interventionnelles** sont exclues du règlement et contrairement à la directive 2001/20/CE, elle n'en donne pas de définition précise outre le fait qu'il s'agit d'études cliniques ne relevant pas du champ des ECs. Ces études non interventionnelles, en générale études de sécurité de post autorisation dont la gestion relève de la responsabilité du titulaire d'AMM sont réglementées par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Les exigences relatives aux acteurs de la recherche et à la protection des participants (notamment règle en matière de consentement éclairé) sont pour l'essentiel identiques à celle de la directive.

Le paragraphe 2 du préambule de la proposition de Règlement précise *qu'un essai clinique devrait faire l'objet d'une autorisation préalable afin que le respect de ces principes [notamment la sécurité et les droits des participants] puisse être contrôlé de façon indépendante.*"

Lors de la révision de la Directive 2001/20/CE, les Agences nationales et les promoteurs ont principalement rapporté la communication répétée d'informations en grande partie identiques auprès des autorités compétentes. En vue de la simplification des procédures de dépôt d'un dossier de demande d'AEC, ces répétitions devraient être évitées. Pour une demande d'AEC, un seul dossier de demande d'AEC sera nécessaire et il sera transmis à l'ensemble des États membres concernés. Ce dossier CTA sera déposé 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. (47)

### 3.3. NOUVELLE PROCEDURE D’EVALUATION : PORTAIL DE L’UNION

L’une des innovations majeures du règlement réside dans la création d’un portail de l’union permettant de centraliser les dépôts des demandes, de même que l’évaluation.

L’Agence, en collaboration avec les États membres et la Commission sont chargées de mettre en place et maintenir ce portail au niveau de l’Union en tant que point d’entrée unique pour la soumission des données et informations relatives aux essais cliniques conformément au présent règlement par les autorités de santé et le sponsor.

Les documents seront chargés sur la base de données, y compris :

- le dossier CTA et les rapports évaluation, la notification de démarrage, d’arrêt temporaire et la résiliation anticipée des ECs ;
- les résultats d’ECs. (47)

Toutes les spécifications fonctionnelles du portail relèvent de la compétence de l’EMA. Des groupes de travail sont créés, réunissant un certain nombre d’experts pour la gestion de la fonctionnalité du portail et de sa mise en place.

Certains experts ont pour mission d’assurer la gestion des spécifications fonctionnelles qui feront l’objet d’un audit avant l’activation du portail.

D’autres experts vont travailler spécifiquement sur certaines fonctionnalités du portail (formulaire, contenu des dossiers de soumissions, procédure (soumission, validation, évaluation, autorisation).

L’ensemble des données et informations soumis par le portail de l’UE doivent être stockés dans la base de données de l’UE et accessible au public. (48). A condition que pour tout ou une partie des données et informations qui y sont contenues, la confidentialité soit justifiée par l’un des motifs suivants :

- la protection des données personnelles ;
- la confidentialité des données commerciales ;
- la protection des communications entre MS ;
- assurer une gestion efficace de la supervision.<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Regulation (EU) No 536/2014, Articles 80, 81

De plus, la base de données doit se substituer aux bases de données régionales et nationales existantes en ayant un lien avec EudraCT et EudraVigilance. Elle permettra également de favoriser la communication et la coopération entre les AC des États membres ainsi qu'entre les AC et le promoteur. (49)

Le dossier de soumission unique pour toute l'union sera divisé en deux parties :

- une partie scientifique et technique, qui est évaluée conjointement par tous les états membres ;
- une partie éthique qui reste étudié en parallèle au niveau de chaque Etat membre concerné pour tenir compte des spécificités et des sensibilités nationales. (50)

### **3.4. PROCEDURE POUR UN DEPOT INITIAL**

#### **3.4.1 Dossier de soumission**

Le dossier de soumission est envoyé sous un format harmonisé, par le biais du portail de l'union à tous les états membres concernés par l'essai. Ce dossier est composé de deux parties, la première partie contient les documents scientifiques communs à tous les états membres :

- le formulaire de demande d'EC ;
- le protocole ;
- la brochure de l'investigateur ;
- l'IMPD ;
- les documents attestant des BPF,
- les décisions d'avis scientifiques et plan d'investigation pédiatrique (PIP).

La deuxième partie du dossier contient l'ensemble des documents nationaux requis :

- des documents sur les modalités de recrutement ;
- fiche d'information du patient et le formulaire de consentement éclairé ;
- des documents attestant de l'aptitude des investigateurs et de la pertinence des installations ;
- des modalités de compensation en cas des dommages et intérêts, d'indemnisation des sujets, les exigences en matière de protection des données. (51)

Il y a ainsi deux composantes distinctes de la procédure d'évaluation, faisant chacune l'objet d'une partie différente du rapport d'évaluation.

Les éléments d'évaluation des aspects scientifiques (partie I) du dossier relèvent de la coopération entre les EMs.

Les aspects à caractère intrinsèque national, éthique et local vont faire l'objet d'une évaluation individuelle par chaque EM concerné.

Dans le cas d'une soumission pour un essai multicentrique, le sponsor est tenu de proposer un des états membres concerné (CMS) comme **état membre rapporteur/de référence appelé** « reference member state » (RMS) dont le rôle est la coordination et l'évaluation de la partie I du dossier d'EC.

L'état membre proposé peut cependant refuser et/ou plusieurs autres CMS peuvent se proposer pour agir en tant que RMS, cette information est dès lors partagé avec les autres CMS via le portail de l'UE dans les 3 jours après le dépôt.

Dans tous les cas, les CMS devront trouver un accord.

Si aucun accord n'est conclu entre les États membres concernés, c'est l'État membre proposé qui devient rapporteur.

Dans le cas où l'essai ne fait intervenir qu'un seul état membre, celui-ci sera alors d'office l'état membre rapporteur.

Le règlement prévoit que des recommandations sur les critères de sélection du RMS soient préparées par un groupe conseil dédié, les CTAG (Clinical Trials Coordination and Advisory Group). En effet, les responsabilités qui incomberont au RMS sont assez importantes, il est particulièrement important d'éviter que la charge de travail soit concentrée sur un petit nombre d'États membres. (52)

Lorsque le dossier de demande est déposé en vue d'un essai clinique à faible niveau d'intervention dans lequel l'utilisation d'un médicament expérimental n'est pas conforme aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, mais que l'utilisation de ce médicament est fondée sur des données scientifiques et par des publications scientifiques concernant sa sécurité et son efficacité, le promoteur propose comme État membre rapporteur l'un des États membres concernés, dans lequel l'utilisation constitue un traitement fondé sur des données probantes

Dans tous les cas, dans les 6 jours suivant la soumission, une confirmation du RMS choisi est communiquée au promoteur par le biais du Portail de l'UE.

En général, la partie I et la partie II seront soumises ensemble. Cependant, il existe une possibilité de demander d'abord à présenter la partie I pour examen, suivi de la partie II jusqu'à 2 ans maximum après l'évaluation de la partie I. Dans ce cas, le promoteur devra certifier qu'il n'y a pas de nouvelles informations scientifiques qui pourraient changer la validité de l'information et de l'évaluation de la partie I initialement effectuée.

### **3.4.2 Validation du dossier**

La validation est une tâche qui incombe au RMS après consultation des CMS et en tenant compte de leurs commentaires et observations, elle a lieu dans les 10 jours à compter de la soumission.

Le RMS fait savoir au sponsor par le biais du portail :

- si l'essai clinique faisant l'objet de la demande entre dans le champ d'application du présent règlement ;
- si le dossier de demande est complet conformément à l'annexe I du règlement.

Après consultation des CMS, le RMS peut formuler une demande de renseignements complémentaires auprès du promoteur et l'inviter à compléter sa demande par le biais du portail.

Pour résoudre les questions de validation en suspens, un clock -stop (10 jours pour la réponse du promoteur et 5 jours pour la décision de RMS) est autorisé.

Si le RMS n'informe pas le promoteur dans le délai défini, une validation tacite est allouée à la demande ; le dossier est réputé complet et entrant dans le champ d'application du règlement.

D'autre part, si le sponsor ne complète pas le dossier comme demandé et ce dans le délai imparti, la demande devient caduque dans tous les états membres. (52)

### **3.4.3 Evaluation du dossier**

#### **3.4.3.1 Partie I : aspects scientifiques**

La revue et l'évaluation scientifique du dossier se fait en étroite collaboration entre le RMS et les CMS. Un rapport d'évaluation est envoyé au sponsor dans les 45 jours après la validation de la demande.

La période de 45 jours comprend une phase d'évaluation préliminaire avec la rédaction d'un premier rapport d'évaluation de la partie I par le RMS (dans les 26 jours) et qui sera ensuite circulé auprès des CMS pour une évaluation coordonnée dans les 12 jours suivants.

Le rapport est ensuite finalisé par le RMS et soumis au promoteur et les autres CMS, dans les 7 jours.

En considérant qu'en général des questions sont soulevées par le RMS et les CMS. Il est possible que le délai de finalisation du rapport soit allongé (+31 jours au maximum). Le RMS sera chargé d'envoyer la liste de questions au sponsor via le portail. Le sponsor aura 12 jours pour soumettre les réponses, et le RMS/CMS auront 12 jours pour effectuer un examen conjoint des informations supplémentaires fournies. Le rapport d'évaluation sera alors finalisé dans les 7 jours suivants par le RMS.

Tout comme pour l'étape de validation, si le sponsor ne répond pas dans le délai imparti, la demande est annulée dans tous les états membres.

L'évaluation de thérapies biologiques peut nécessiter la consultation d'expert, le RMS peut alors prolonger la période d'examen initiale à 50 jours.

A la fin de l'examen, le RMS doit fournir dans la Partie I du rapport d'évaluation, une conclusion sur l'acceptabilité de la conduite de l'essai (acceptable sous réserve de conditions spécifiques) ou non acceptable. Une conclusion par le RMS que l'essai n'est pas acceptable est réputé être la conclusion de tous les CMS. (51)(52)

#### **3.4.3.2 Partie II: évaluation nationale**

La soumission et l'évaluation de la partie II sera menée séparément par chaque état membre concerné (CMS) dans un délai de deux ans après évaluation de la partie I. Lorsque la partie I et la partie II sont soumises ensemble (plus commune des

situations), l'évaluation de la partie II sera effectuée en parallèle avec l'examen de la partie I.

Des délais similaires à l'évaluation de la partie I sont alors applicables.

Lorsque des informations supplémentaires sont nécessaires, le CMS peut prolonger la période d'évaluation allant jusqu'à 31 jours (12 jours pour la réponse du sponsor, 19 jours pour l'évaluation finale par CMS). Le promoteur doit fournir la réponse au CMS dans le délai, sinon la demande est automatiquement annulée dans ce pays.

Il convient de noter qu'en dépit d'un format défini pour la soumission de l'essai clinique, les informations précises qui doivent être fournies pour satisfaire aux exigences de la partie II ne sont pas explicitement définies.

En conséquence, la quantité et le type de données pour l'évaluation resteront régis par le droit national.

La partie II couvre les aspects généralement examinés par les comités d'éthiques. Cependant, comme indiqué dans le règlement, l'examen par le comité d'éthique peut englober certains aspects relevant de la partie I.

Il est toutefois laissé à chaque État membre la liberté de déterminer quel(s) organisme(s) serait approprié (s) pour l'évaluation de la demande et d'organiser la participation des comités d'éthiques. En outre, selon la commission, il est essentiel de distinguer clairement des questions relevant d'une coopération entre les EM de celles qui sont traitées séparément par chacun d'entre eux, en raison de leur caractère intrinsèquement national, local ou éthique.

Néanmoins, le règlement stipule qu'un État membre doit fournir une seule décision dans les 5 jours suivant la date de clôture de l'évaluation partie I ou au dernier jour de l'évaluation de la partie II. Le règlement précise également que les États membres doivent veiller à ce que les délais et les procédures d'examen par les comités d'éthique soient compatibles avec les délais et les procédures énoncées dans le règlement. Par conséquent, assurer la coordination et la collaboration entre les autorités compétentes et les Comités d'éthiques pour l'évaluation constituera un défi majeur, pour une mise en œuvre réussie de l'UE -CTR. (52)



#### 3.4.4 La décision

Suite à l'évaluation du dossier, chaque CMS informera le promoteur de sa décision unique couvrant à la fois Partie I et partie II via portail, dans les 5 jours après émission du rapport d'évaluation de la Partie I ou au dernier jour de celui de la partie II, si elle est postérieure.

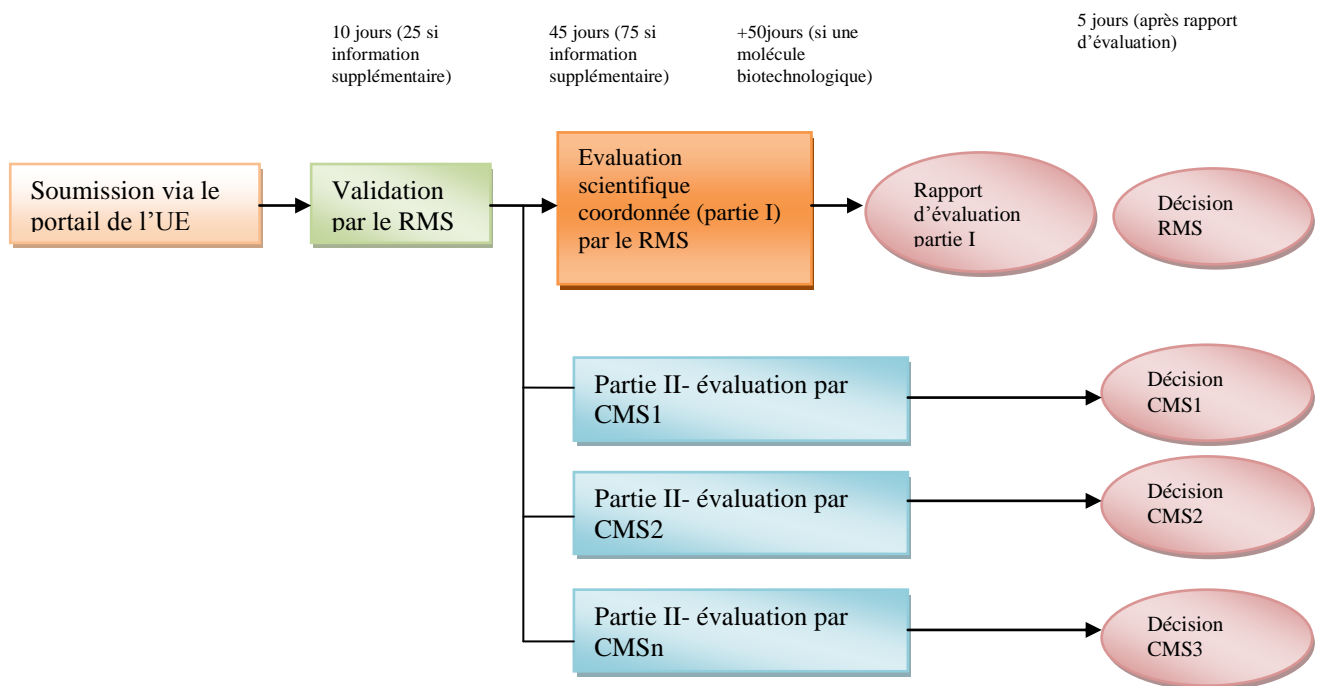
Si les CMS ne donnent pas leur décision dans ce délai alors la conclusion émise par le RMS dans le rapport d'évaluation de la partie I sera automatiquement considérée comme la décision des CMS pour la demande.

Les CMS devront statuer sur l'essai :

- autorisation ;
- autorisation moyennant certaines conditions ;
- rejet de la demande.

Bien que les CMS doivent fournir une justification détaillée en cas de désaccord, la possibilité de se retirer est donc laisser place à l'interprétation nationale.

Il est à noter qu'un CMS peut informer la commission, les autres CMS et le promoteur d'une décision de se retirer de la procédure (partie I). Notamment lorsque celui-ci est en désaccord avec la conclusion du RMS sur la sécurité des patients, la qualité et la fiabilité des données soumises et s'il juge que des différences notable en matière de « pratiques cliniques normales » sont susceptibles d'entraîner un traitement de qualité inférieure pour le patient dans l'EM concerné (Article 8 du règlement).(47)(52)



**Figure 17 - Procédure d'autorisation en deux phases**

En somme, des délais d'examen ont été établis, avec un temps total maximum de 106 jours pour une soumission initiale. L'évaluation du dossier d'essais de thérapie avancée peut prendre jusqu'à 156 jours.

Après le début d'un essai dans les EMs, un promoteur peut envisager une modification (par exemple le protocole, ajout d'un site ...) de l'ECs ou l'ajout d'un état membre supplémentaire.

### 3.5. LES AMENDEMENTS SUBSTANTIELS

Comme sous la directive, il est possible pour le promoteur de recourir à des amendements.

La définition de la modification substantielle du règlement est comparable à celle de dans l'EU-CTD. Elle couvre tout changement d'un aspect de l'essai clinique qui est faite après la notification d'une décision et qui est susceptible d'avoir un impact important sur la sécurité ou les droits des sujets ou sur la fiabilité et la robustesse des données générées dans l'essai clinique.

Le type de modification doit être jugé par le sponsor. Cette modification peut concerner un changement à la partie I, à la partie II ou pour les deux parties.

La procédure pour l'introduction d'une modification substantielle suit les mêmes principes que pour l'autorisation initiale. Le même RMS et les CMS que pour la demande initiale seront impliqués.

La demande de modification, déposée sur le portail de l'union, fait l'objet d'une évaluation par le RMS selon qu'elle concerne la partie I ou II du rapport d'évaluation.

Si la modification ne concerne que la partie I, le RMS doit valider la demande dans un délai de 6 jours (+ 15 jours en cas de demande d'informations complémentaires) et compléter son rapport d'évaluation dans les 38 ou 69 jours, selon que les commentaires ont été soulevés et nécessaire répondre de sponsor. Chaque CMS n'a que 5 jours pour communiquer la décision positive sur la modification substantielle.

Si la modification ne concerne que la partie II, seul les CMS sont impliqués dans l'évaluation, avec des délais à respecter similaires pour la modification à la partie I.

Lorsque le changement affecte à la fois la partie I et la partie II, chaque évaluation, comme décrit ci-dessus, sera exécutée en parallèle. (47)(52)

### **3.6. AJOUT SUPPLEMENTAIRE D'UN ETAT MEMBRE**

Comme pour la VHP, régie par la directive, il est possible d'étendre l'essai à un nouvel État membre en suivant la même approche que pour l'autorisation initiale : les mêmes dispositions pour la soumission de la demande, l'évaluation par le CMS.

Un dossier est déposé auprès de cet état membre par l'intermédiaire du portail de l'union. Le RMS reste le même et coordonne l'évaluation du CMS qui doit notifier sa décision dans les 52 jours ou 83 jours en cas de demande d'informations complémentaires. (47)(52)

Le règlement UE536/2014 a également pour objectif d'accroître la transparence dans le cadre de la conduite d'essais cliniques sur le territoire européen, et ce depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats. Comme sous la directive 2001/20/CE, les promoteurs et investigateurs sont tenus de respecter des obligations en termes de notification du démarrage, de modification et d'arrêt d'un EC.

### **3.7. NOTIFICATIONS SUR LE RECRUTEMENT DES PATIENTS ET DES ESSAIS CLINIQUES ÉVÉNEMENTS**

Sous l'EU-CTD, les seuls événements relatifs aux essais cliniques à informer aux autorités compétentes et aux comités d'éthiques sont la fin de l'essai, un arrêt temporaire et un arrêt anticipé, et ce dans les 90 ou 15 jours respectivement. Certains États membres (par exemple en France ou Pays-Bas) demandent également d'être informé sur le début de l'essai ou sur d'autres événements d'essais cliniques (par exemple en France, la fin de l'essai au niveau national).

Le Règlement met en place un système de notification harmonisée, mais plus exigeant. Le promoteur doit aviser chaque CMS dans les 15 jours suivants les événements : début de l'essai (à savoir premier acte de recrutement d'un sujet potentiel, sauf définition contraire dans protocole approuvé), la première visite du premier patient, la fin du recrutement, la fin de l'essai, fin de l'essai dans tous les États membres de l'UE, un arrêt temporaire. Le promoteur sera tenu d'effectuer ces notifications par l'intermédiaire du portail de l'UE. Afin de se conformer à toutes ces exigences de notification en temps opportun et organisé, il est recommandé que sponsors ou leurs délégués à mettent en œuvre un système approprié. (47) (52)

### **3.8. PROTECTION RENFORCÉE DES PARTICIPANTS**

Comme sous la directive, le promoteur est également tenu de statuer sur les effets indésirables ou autres informations susceptibles d'impacter la sécurité de l'EC auprès des ACs.

#### **3.8.1 Réorganisation des Notifications relatives à la sécurité des participants**

Le règlement établit des modifications en ce qui concerne les modalités de notification de sécurité des patients. À l'heure actuelle, les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (SUSARs) sont soumises et évaluées séparément par toutes les autorités compétentes et Comités d'éthique des différents États membres concernés. Il en est de même pour le rapport de mise à jour de la sécurité des patients pendant l'essai (DSUR) pour un médicament expérimental, qui doit être fournie sur une base annuelle.

Dans le cadre de l'EU-CTR, le promoteur présentera tous les SUSAR et DSUR à travers le module dédié de la base de données Eudravigilance constitué et tenu à jour par l'EMA. L'EMA transmettra ensuite les informations de sécurité par voie électronique à tous les CMS qui effectueront une évaluation commune de l'information présentée. Le règlement précise également que les comités d'éthiques doivent être impliqués dans l'évaluation. Cette exigence en termes de collaboration est nouvelle dans le cadre de la législation sur les essais cliniques dans l'UE. La Commission formalise par écrit les modalités relatives aux règles de coopération. (47)(52)

Les délais des notifications de suspicion d'EIG et inattendus à l'EMA tiennent compte de la gravité de l'effet et se fera par le biais d'un formulaire standard en ligne mis en place par l'agence.

Toutes les autres informations de sécurité relatives à la violation du protocole ou du règlement, ainsi que des mesures urgentes de sécurité et les événements indésirables inattendus, rapports d'inspection de pays tiers doivent être soumis via le portail de l'UE. (52)

### **3.8.1. Co-Promotion et responsabilité : Compensation des dommages subis (article 76, chapitre XII)**

Le règlement introduit la notion de « co-promotion » entre les sponsors.

Tous les co-promoteurs sont responsables de l'ensemble de l'essai clinique au même titre

Cependant, tous les co-sponsors restent responsables de l'établissement d'un sponsor unique qui peut prendre des décisions sur les mesures demandées par un État membre.

Dans le but de renforcer la protection des participants, la Directive 2001/20 / CE a introduit une obligation des promoteurs à s'assurer de la mise en place d'une «assurance obligatoire / indemnité»

Cette assurance obligatoire a considérablement augmenté les coûts et fardeau administratif pour la conduite des essais cliniques, cependant il n'y a aucune preuve que le nombre de dommages ait augmenté avec l'entrée en vigueur de la Directive.

Le règlement reconnaît que certains ECs n'engendrent pas tous un risque supplémentaire pour les participants par rapport à un traitement normal de la pratique courante. Il exige donc que les Etats membres veillent à mettre en place un système national de compensations des dommages subis par les participants, adaptés à la nature et à la gravité du risque (assurance, garantie).

Ce système de compensation a lieu seulement pour les essais présentant un risque supplémentaire par rapport aux traitements effectués dans la pratique de la clinique normale (ne s'applique donc pas aux essais dits faiblement interventionnels et essais déjà couverts par un autre système de compensation).

Le non-respect de cette obligation peut conduire un EM à prendre des mesures de sanctions (révocation de l'autorisation, suspension ou modification) à l'égard des promoteurs. (47)

### **3.9. TRANSPARENCE DES ESSAIS CLINIQUE (ARTICLE 37)**

Ces dernières années, on constate une augmentation des supports pour favoriser une plus grande transparence et la divulgation d'informations essai clinique.

L'EU-CTR reconnaît et établit de nouvelles règles pour les rapports des résultats des essais cliniques et la divulgation publique. L'EU-CTR exige que dans un délai d'un an à la fin de l'essai que le promoteur présente un résumé technique des résultats des essais cliniques dans la base de données de l'UE. Ce résumé sera similaire à celui qui est entré dans les bases données Clinitrial.trials.gov et Eudract et devra être accompagné d'un résumé écrit d'une manière compréhensible, claire sous une forme facilement consultable à un public profane.

En outre, lorsque l'essai qui a été effectuée est destiné à soutenir une autorisation de mise sur le marché pour le médicament, le demandeur d'autorisation de mise sur le marché sera tenu de soumettre à la base de données de l'UE le rapport d'étude clinique dans les 30 jours suivant la décision d'autorisation de commercialisation.

Ces fonctionnalités introduites par l'EU-CTR doivent répondre à la demande du grand public pour la transparence sur les données des essais cliniques.

En outre, la CE et Ems doivent clarifier quelles données doivent être considérés comme relevant de la transparence.

Le règlement apparaît comme une avancée dans l'encadrement et l'harmonisation de la législation sur les ECs en UE, en matière d'évaluation, de

sécurité et transparence des essais. L'application de ce règlement par les états impliquera une réorganisation du traitement des dossiers au sein des AC afin de respecter les nouveaux délais d'évaluation. La nouvelle procédure d'évaluation, tel qu'elle est décrite, met en jeu de nombreux acteurs. Les équipes d'évaluation des différentes AC devront donc travailler en étroite collaboration. Le portail de l'Union jouera un rôle essentiel dans les communications inter-autorités compétentes.

De même, le changement de la réglementation européenne engendrera également une réorganisation des départements réglementaires et cliniques chez les promoteurs. Les promoteurs (essentiellement industriels) se préparent donc à une restructuration plus ou moins importante de leurs services.

Au vue des réorganisations à prévoir pour les ACs et les promoteurs, et afin de se préparer aux nouvelles dispositions du règlement, la France et l'Allemagne ont décidé de mettre en place une phase pilote.

### **3.10. PREPARATION AU NOUVEAU REGLEMENT PAR L'ANSM : PHASE PILOTE**

Dans l'attente de l'entrée en vigueur du nouveau règlement, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est la 1<sup>ère</sup> agence à se lancer dans la préparation du nouveau règlement. (**Annexe 6**)

Elle a mis en place une phase pilote en lien avec les représentants des parties prenantes concernées (promoteurs académiques et industriels, comités d'éthiques). La participation des CPP et des promoteurs se fait sur une base volontaire. Cette phase pilote permettra aux promoteurs de se préparer aux nouvelles procédures relevant du nouveau règlement et aux CPP de se préparer aux pratiques standard de gestion et d'évaluation des ECs.

Les CPP vont se préparer aux futures contraintes calendaires d'évaluation définies par le règlement européen et surtout renforcer les relations de collaboration avec l'ANSM.

Pour l'ANSM, cette phase pilote permet de se préparer à la centralisation des évaluations des demandes d'autorisations d'essais cliniques, au renforcement du positionnement de l'ANSM au niveau européen et au renforcement des relations avec les CPP. (53)

## Résultats de la phase pilote

Du 28 septembre 2015 au 20 Mars 2016, 51 demandes ont été effectuées auprès de l'ANSM sur 465 demandes reçus (11% des demandes).

18 demandes provenaient de sponsor académiques et 33 de sponsors commerciaux. Sur les 51 demandes, 26 ont été évaluées avec 21 demandes autorisées par l'ANSM et ont reçu une opinion positive par les CPP.

Le délai moyen de notification finale pour l'initiation des essais est de 57,4 jours conformément au délai de 60 jours imposé par la législation en vigueur. Les délais ont également été remplis à chaque étape du processus (recevabilité, évaluation, notification finale). Une décision a été rendue dans le délai de 60 jours imposé par la législation en vigueur.

À la lumière de cette évaluation initiale, des améliorations ont été apportées et la guideline a été clarifié, en particulier pour la compréhension de l'étape D45, qui est la date limite pour les promoteurs pour répondre aux questions présentées par l'ANSM et / ou le CPP concerné(s).

Une version mise à jour de l'avis aux sponsors sera prochainement disponible sur le site Web de l'ANSM.

Les intervenants de la phase pilote continuent de travailler ensemble. Les nouvelles procédures d'évaluation seront consolidées progressivement grâce à l'application de la réglementation européenne. (54)



## CONCLUSION

Les essais cliniques font partie intégrante du cycle de vie d'un médicament.

Au cours du développement, ces essais permettent l'obtention de données cliniques relatives à la qualité, sécurité et efficacité du produit en vue d'en supporter l'approbation auprès des autorités de santé. Elles sont encadrées par de multiples déclarations nationales et internationales et sont extrêmement contrôlés pour assurer la sécurité des sujets qui y participent.

L'encadrement des essais à évaluer au fil du temps passant d'un encadrement par des législations nationales à une volonté des états à harmoniser les pratiques cliniques et les procédures d'évaluation des essais.

Depuis de nombreuses années, les États-Unis et l'UE ont fait des mises à jour réglementaires importantes sur le déroulement des essais cliniques et de nombreuses lois et règlements ont été introduits.

L'une des dispositions d'harmonisation apparaissant comme une pierre angulaire dans la législation des essais cliniques en Europe fut la création de la directive 2001/20/CE. Les promoteurs académiques, institutionnels et commerciaux ont l'obligation d'obtenir une autorisation au préalable de la part des AC et un avis favorable des CPP avant tout démarrage d'un essai et ce dans chaque état où l'essai est prévu. La directive avait pour objectif d'harmoniser et de simplifier les dispositions administratives des essais. Elle a été reconnue avoir unanimement contribué à "une nette amélioration de la sécurité et de la validité éthique des essais cliniques dans l'UE, ainsi que de la fiabilité des données obtenues grâce à ces essais cliniques".

Cependant suite à sa transposition en droit nationale, elle est accusée par toutes les parties prenantes d'avoir engendré des procédures administratives lourdes et coûteuses pour les essais cliniques multicentriques en raison d'exigences pour les dossiers de demande parfois divergentes entre les États membres. La complexité des procédures d'autorisation ainsi pointé du doigt est reconnue comme l'une des causes essentielles de la baisse de 25% du nombre d'AEC en Europe entre 2007 et 2011.

Dans une tentative d'amélioration de l'harmonisation des dossiers CTA entre les États membres, la Commission européenne a publié un communiqué en Mars 2010 sur les modalités d'évaluation des dossiers de demande d'autorisation et d'avis sont explicitées dans les recommandations européennes, dites CT-1.

Cependant, cet effort n'a pas conduit à l'harmonisation et à la réduction de la charge de travail globale des sponsors pour obtenir une autorisation.

En 2009, le CTFG chargé de coordonner depuis 2004 l'implémentation de la Directive auprès des États membres tente de résoudre les défis entourant la gestion des demandes d'autorisation d'EC multicentriques dans les différents pays de l'UE, ils introduisent ainsi une nouvelle procédure d'évaluation la VHP.

Dans cette démarche d'amélioration des procédures d'évaluations, la VHP est une étape clé qui a permis une soumission volontaire d'un seul dossier, consolidé à plusieurs états membres pour une évaluation centralisée.

Le VHP a ainsi offert à court et à moyen terme une alternative au système purement national de gestion des essais cliniques en UE. Cependant, elle s'applique uniquement aux ACs et non aux comités d'éthique. De plus, la procédure de VHP ne relevant pas d'une obligation imposée par la directive, les pays sont en droit de se retirer de la procédure s'ils le souhaitent. Il en résulte des incertitudes pour le développement clinique global.

Suite aux nombreuses critiques des patients, promoteurs commerciaux et chercheurs universitaires à l'encontre de cette directive, la commission européenne et le parlement ont décidé de procéder à la révision de la directive.

Le 17 Juillet 2012, une proposition de cette nouvelle législation sur les essais cliniques est éditée et vise à réduire les formalités administratives. Après deux ans de discussion, cette proposition de règlement est adoptée le 27 mai 2014 et entrera en vigueur au plus tard en octobre 2018.

Le nouveau règlement de l'UE sur les essais cliniques a pour objectif d'accélérer la réalisation d'un marché intérieur en matière d'EC. Il vise l'harmonisation et la simplification des procédures d'autorisations, tout en maintenant des normes rigoureuses de qualité et de sécurité des médicaments.

La forme juridique d'un règlement implique que ces nouvelles dispositions seront directement applicables et invocables par les différentes parties prenantes de la recherche (promoteurs, investigateurs, sujets de recherche, autorités) sans transposition au niveau nationale. Les Etats membres vont abroger les dispositions contraires au règlement et vont adopter celles permettant de garantir son implémentation via des sanctions effectives proportionnées et dissuasives en matière de sécurité et de transparence.

## BLIBLIOGRAPHIE

1. LEEM- Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché-2010
2. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil- 2001  
([http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf))
3. Bruno Halioua, Médecin dermatologue "Du procès au code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale" , 2014  
(<http://www.espace-ethique.org/ressources/article/du-proc%C3%A8s-au-code-de-nuremberg-principes-de-l%E2%80%99%C3%A9thique-biom%C3%A9dicale>)
4. WMA. Déclaration d'Helsinki. 64ème assemblée générale de la WMA Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. 10.2013.
5. 50 ans de la Déclaration d'Helsinki : Promouvoir les valeurs et l'éthique de la recherche, Mai 2014
6. ICH. Guideline for Good Clinical Practice. Edition 4, 10.06.1996.(<http://www.ich.org/products/guidelines.html>)
7. MAGUIN MARIE. "Lancement Réglementaire Des Essais Cliniques Portant Sur Un Médicament À Usage Humain En France Et Au Royaume-Uni Vers Une Procédure Européenne Unique," 2014.
8. Recherche clinique : la réglementation ([www.old.chu-montpellier.fr/publication/inter\\_pub/R442/.../Reglementation\\_LSP.doc](http://www.old.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R442/.../Reglementation_LSP.doc))
9. Journal officiel de l'Union Européenne "Rectificatif à la communication de la Commission" , Mars 2010
10. "DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL". Concernant Le Rapprochement Des Dispositions Législatives, Réglementaires et Administratives Des États Membres Relatives à L'application de Bonnes Pratiques Cliniques Dans La Conduite D'essais Cliniques de Médicaments à Usage Humain," 4 avril 2001.
11. Différents types d'essais cliniques (<http://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/differents-types-dessais-cliniques/>)
12. Dr. Béatrice MIQUEL Pharmacien "RECHERCHES CLINIQUES PORTANT SUR UN PRODUIT DE SANTE : QUEL CIRCUIT ? POURQUOI ?", 2015  
([http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2015/01/DIU-CP\\_Circuit-pharmaceutique-produits-sant%C3%A9\\_20150113\\_BML.pdf](http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2015/01/DIU-CP_Circuit-pharmaceutique-produits-sant%C3%A9_20150113_BML.pdf))
13. Professeur Luc BARRET et Docteur François PAYSANT "Recherche biomédicale" , 2012

14. Detailed Guidance on the European Clinical Trials Database (EUDRACT Database) This Guidance Has Been Replaced by the Document CT 5.1 Amendment Describing the Development of EurdaCT- Lot 1 for 1 May 2004 and CT 5.2 EudraCT Core Dataset, 2003. (<https://eudract.ema.europa.eu/>)
15. EudraLex, volume 10 (<http://ec.europa.eu/enterprise>)
16. Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV (<http://www.comite-de-protection-des-personnes-nord-ouest-iv.sitew.fr/#ACCUEIL.A>)
17. ANSM. “ANNEXE 1 Définitions - Avis Aux Promoteurs D’essais Cliniques de Médicaments,” 2015.
18. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
19. [ICH E6] - International Conference on Harmonisation - ICH Harmonised Tripartite Guideline - Guideline for Good Clinical Practice
20. Article R. 1123-20 du code de la santé publique
21. EMA "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality document concerning investigational medicinal production in clinical trials", 2006
22. <http://www.impd.eu/>
23. [EU Guidance] - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 10 - Guidance Documents Applying to Clinical Trials, Guidance On Investigational Medicinal Products (Imps) And 'Non Investigational Medicinal Products' (NIMPS) (Rev. 1, March 2011)
24. CHMP - "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials", 2004
25. “ANNEXE 2 Liste Récapitulative Des Pièces Constitutives Du Dossier de Demande D’autorisation D’essai Clinique de Médicament Soumis à l’ANSM”
26. MPA "Safety monitoring and reporting for clinical trials in Europe", 2010
27. [EU Guidance 2010/C 82/01] - Communication from the Commission - 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)
28. ICREL "Impact on clinical research of European Legislation" , 2008
29. Marcus Hartman "Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries" 2012
30. <https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>

31. European Commission - European Medicines Agency. Report on the Conference on the Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the Future.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500011204.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500011204.pdf)
32. European Commission: Assessment of the functioning of the 'Clinical Trials Directive 2001/20/EC. [[http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009\\_10\\_09\\_public-consultation-paper.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/docs/2009_10_09_public-consultation-paper.pdf)]
33. Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE- Juillet 2012
34. Clinical Trials Facilitation Groups " Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications"- Version 3.1, June 2013
35. CTFG "CTFG activity report 2008-2009", march 2008
36. Gokhale, Surrendra, and Marina Gasser-Stracca "Voluntary Harmonisation Procedure for Multinational Clinical Trials in the EU, Right direction but is it enough?", 2012
37. Paul Herlich institut "Results of the Voluntary Harmonisation Procedure 2009 –2015", January 2016
38. Bioindustry "Improved Voluntary Harmonization Procedure Delivers Significant Benefits for the Conduct of Multinational Clinical Trials in Europe", 2013 ([http://www.biospace.com/news\\_story.aspx?NewsEntityId=296985](http://www.biospace.com/news_story.aspx?NewsEntityId=296985))
39. Krafft H, Bélorgey C & Szalay G. "Experience and further development with the Voluntary Harmonization Procedure for multinational clinical trials in the European Union." Nature Reviews Drug Discovery 11, 419 (May 2012) | doi:10.1038/nrd3202-c2. [www.nature.com/nrd/journal/v11/n5/full/nrd3202-c2.html](http://www.nature.com/nrd/journal/v11/n5/full/nrd3202-c2.html). Accessed 22 June 2012
40. Parlement Européen "Essais cliniques: révision de la réglementation Simplifier tout en maintenant la sûreté et la sécurité", Juin 2013
41. Comité de bioéthique du conseil de l'Europe "Commentaires sur la proposition de Règlement du Parlement européen et du Conseil relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE", 2012
42. NHS "Clinical Trials of Investigational Medicinal Products (CTIMPS): EU Legislation", June 2016
43. Commission Européenne "Résumé du rapport d'analyse d'impact relatif à la révision de la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques" , Juillet 2012
44. EFPIA "EFPIA policy statement on Clinical Trials Regulation", February 2014
45. Dr. Martine Dehlinger-Kremer Vice President, Global Medical and Regulatory Affairs "The New EU Clinical Trials Regulation: The Good, the Bad, the Ugly"

46. Conseil d'administration de l'EMA "Délai de livraison du portail de l'UE et la base de données de l'UE" , Décembre 2015
47. RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014  
relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE  
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), Mai 2015
48. EMA "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited", Mars 2015
49. European Legislation: The “New” Regulation on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, D. Doermann, May 2015  
(<http://dgra.de/media/pdf/fortbildung/kongresse/2015/kongr2015-06-doermann.pdf>)
50. Nathalie MERMET "Recherche clinique : Nouvelle réglementation Européenne plébiscitée", Février 2015  
(<https://www.afcros.com/fr/presse/revue-de-presse/135-recherche-clinique-nouvelle-reglementation-europeenne-plebiscitee> (fev 2015) Nathaly MERMET)
51. ANSM "Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Les points essentiels", Juin 2015
52. Véronique Debaut "White Paper The EU Clinical Trials Regulation – Main Changes and Challenges", february 2015
53. ANSM Point d'information "Application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : Mise en place d'une phase pilote" ,2015  
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-Mise-en-place-par-l-ANSM-d-une-phase-pilote-Point-d-information>
54. ANSM " Essais cliniques Règlement Européen - Phase pilote résultat " 19/04/2016

# **ANNEXES**

**Annexe 1 - Formulaire de demande d'autorisation d'EC**

**Annexe 2 - Registres nationaux des ECs dans 5 Etats membres**

**Annexe 3 - Listes des états membres participant à la VHP au 01.01.2015**

**Annexe 4 - Historique du règlement Européen**

**Annexe 5 : Délais d'implémentation du portail et de la base de données**

**Annexe 6 : Procédure d'autorisation d'essais cliniques « Règlement UE 536/2014**

## Annexe 1: Formulaire de demande d'autorisation d'EC

### REQUEST FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE COMMUNITY

*For official use:*

Date of receiving the request:	Date of request for additional information:	Grounds for non acceptance/ negative opinion: <input type="checkbox"/>
Date of request for information to make it valid:		Give date:
Date of valid application:	Date of receipt of additional / amended information:	Authorisation/ positive opinion: <input type="checkbox"/>
Date of start of procedure:		Give date:
Competent authority registration number:		Withdrawal of application <input type="checkbox"/>
Ethics Committee registration number:		Give date:

*To be filled in by the applicant:*

The questions in this form for the request for authorisation from the Competent Authority are also relevant for the opinion from an Ethics Committee (it represents module 1 of the form for applying to an ethics committee) and can be used as part of that application. Please indicate the relevant purpose in a box below.

### REQUEST FOR AUTHORISATION TO THE COMPETENT AUTHORITY: REQUEST FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEE:

#### A TRIAL IDENTIFICATION

A.1 Member State in which the submission is being made:

A.2 EudraCT number

A.3 Full title of the trial:

A.3.1 Title of the trial for lay people, in easily understood, i.e. non-technical, language:

A.3.2 Name or abbreviated title of the trial where available:

A.4 Sponsor's protocol code number, version, and date<sup>8</sup>:

A.5 Additional international study identifiers (e.g. WHO, ISRCTN<sup>9</sup>, US NCT Number<sup>10</sup>) if available

A.6 Is this a resubmission? yes  no

If yes, indicate the resubmission letter<sup>11</sup>

A.7 Is the trial part of a Paediatric Investigation Plan? yes  no

A.8 EMEA Decision number of Paediatric Investigation Plan

<sup>8</sup> Any translation of the protocol should be assigned the same date and version as those in the original document.

<sup>9</sup> International Standard Randomised Controlled Trial Number. Sponsors may wish to use an International Standardised Random Controlled Trial Number (ISRCTN) to identify their trial in addition to the EudraCT number; for instance if their trial is part of a multinational trial with sites outside the Community. They can obtain the number and guidance from the Current Controlled Trials website <http://www.controlled-trials.com/isrctn> to which there is a link from the EudraCT database website <http://eudract.emea.europa.eu/>. When available they should provide it in Section A.5 of the application form.

<sup>10</sup> US National Clinical Trial (NCT) Numbers required on the FDA clinical trial application form.

<sup>11</sup> For a resubmission following previous withdrawal of an application or unfavourable opinion of an ethics committee, or previous withdrawal of an application or refusal of a request by the competent authority, enter a letter in the sequence, A for first resubmission, B for second, C for third et seq.



## **B IDENTIFICATION OF THE SPONSOR RESPONSIBLE FOR THE REQUEST**

<b>B.1 SPONSOR</b>
B.1.1 Name of organisation:
B.1.2 Name of the person to contact:
B.1.2.1 Given name
B.1.2.2 Middle name
B.1.2.3 Family name
B.1.3 Address:
B.1.3.1 Street address
B.1.3.2 Town/city
B.1.3.3 Post code
B.1.3.4 Country
B.1.4 Telephone number:
B.1.5 Fax number:
B.1.6 E-mail:
<b>B.2 LEGAL REPRESENTATIVE<sup>12</sup> OF THE SPONSOR IN THE COMMUNITY FOR THE PURPOSE OF THIS TRIAL (if different from the sponsor)</b>
B.2.1 Name of organisation:
B.2.2 Name of the person to contact:
B.2.2.1 Given name
B.2.2.2 Middle name
B.2.2.3 Family name
B.2.3 Address:
B.2.3.1 Street address
B.2.3.2 Town/city
B.2.3.3 Post code
B.2.3.4 Country
B.2.4 Telephone number:
B.2.5 Fax number:
B.2.6 E-mail:

---

<sup>12</sup> In accordance with Article 19 of Directive 2001/20/EC.

<b>B.3 STATUS OF THE SPONSOR:</b>	
B.3.1 Commercial	<input type="checkbox"/>
B.3.2 Non commercial	<input type="checkbox"/>
<b>B.4 Source(s) of Monetary or Material Support for the clinical trial: (repeat as necessary)</b>	
B.4.1 Name of organisation:	
B.4.2 Country:	
<b>B.5 Contact point<sup>13</sup> designated by the sponsor for further information on the trial</b>	
B.5.1 Name of organisation:	
B.5.2 Functional name of contact point (e.g. "Clinical Trial Information Desk"):	
B.5.3 Address:	
B.5.3.1	Street address
B.5.3.2	Town/city
B.5.3.3	Post code
B.5.3.4	Country
B.5.4 Telephone number:	
B.5.5 Fax number:	
B.5.6 E-mail: (use a functional e-mail address rather than a personal one)	

---

<sup>13</sup> The contact point should give functional information rather than details of one "person", in order to avoid the need for update and maintenance of these contact details.

## C APPLICANT IDENTIFICATION, (please tick the appropriate box)

<b>C.1 REQUEST FOR THE COMPETENT AUTHORITY</b>	<input type="checkbox"/>
C.1.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
C.1.2 Legal representative of the sponsor	<input type="checkbox"/>
C.1.3 Person or organisation authorised by the sponsor to make the application	<input type="checkbox"/>
C.1.4 Complete the details of the applicant below even if they are provided elsewhere on the form:	
C.1.4.1 Name of Organisation:	
C.1.4.2 Name of contact person:	
C.1.4.2.1 Given name	
C.1.4.2.2 Middle name	
C.1.4.2.3 Family name	
C.1.4.3 Address:	
C.1.4.3.1 Street address	
C.1.4.3.2 Town/city	
C.1.4.3.3 Post code	
C.1.4.3.4 Country	
C.1.4.4 Telephone number:	
C.1.4.5 Fax number:	
C.1.4.6 E-mail:	
C.1.5 Request to receive a copy of CTA data as XML:	
C.1.5.1 Do you want a copy of the CTA form data saved on EudraCT as an XML file?	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
C.1.5.1.1 If yes provide the e-mail address(es) to which it should be sent (up to 5 addresses):	
C.1.5.1.2 Do you want to receive this via password protected link(s) <sup>14</sup> ?	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
If you answer no to question C.1.5.1.2 the .xml file will be transmitted by less secure e-mail link(s)	

<b>C.2 REQUEST FOR THE ETHICS COMMITTEE</b>	<input type="checkbox"/>
C.2.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
C.2.2 Legal representative of the sponsor	<input type="checkbox"/>
C.2.3 Person or organisation authorised by the sponsor to make the application.	<input type="checkbox"/>
C.2.4 Investigator in charge of the application if applicable <sup>15</sup> :	
• Co-ordinating investigator (for multicentre trial)	<input type="checkbox"/>
• Principal investigator (for single centre trial).	<input type="checkbox"/>
C.2.5 Complete the details of the applicant below even if they are provided elsewhere on the form:	
C.2.5.1 Organisation:	
C.2.5.2 Name of contact person:	
C.2.5.2.1 Given name	
C.2.5.2.2 Middle name	
C.2.5.2.3 Family name	
C.2.5.3 Address:	
C.2.5.3.1 Street address	
C.2.5.3.2 Town/city	
C.2.5.3.3 Post code	
C.2.5.3.4 Country	
C.2.5.4 Telephone number:	
C.2.5.5 Fax number:	
C.2.5.6 E-mail:	

<sup>14</sup> This requires a EudraLink account. (See <https://eudract.emea.europa.eu/document.html> for details)

<sup>15</sup> According to national legislation.

## D INFORMATION ON EACH IMP.

Information on each 'bulk product' before trial-specific operations (blinding, trial specific packaging and labelling) should be provided in this section for each investigational medicinal product (IMP) being tested including each comparator and each placebo, if applicable. **For placebo go directly to D8.** If the trial is performed with several products use extra pages and give each product a sequential number in D1.1. If the product is a combination product information should be given for each active substance.

### D.1 IMP IDENTIFICATION

Indicate which of the following is described below, then repeat as necessary for each of the numbered IMPs to be used in the trial (assign numbers from 1-n):

- |       |                                |                          |
|-------|--------------------------------|--------------------------|
| D.1.1 | This refers to the IMP number: | (..)                     |
| D.1.2 | IMP being tested               | <input type="checkbox"/> |
| D.1.3 | IMP used as a comparator       | <input type="checkbox"/> |

### D.2 STATUS OF THE IMP.

- |       |  |                              |                             |
|-------|--|------------------------------|-----------------------------|
| D.2.1 | Has this IMP to be used in the trial a marketing authorisation?: | yes <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> |
|-------|--|------------------------------|-----------------------------|

**If the IMP has a marketing authorisation in the Member State concerned by this application but the trade name and marketing authorisation holder are not fixed in the protocol, go to section D.2.2**

D.2.1.1 If yes to D.2.1, specify for the product to be used in the trial:

D.2.1.1.1 Trade name<sup>16</sup>:

D.2.1.1.1.1 EV Product Code (where applicable)

D.2.1.1.2 Name of the Marketing Authorisation holder:

D.2.1.1.3 Marketing Authorisation number (if Marketing Authorisation granted by an EEA Member State):

D.2.1.1.4 Is the IMP modified in relation to its Marketing Authorisation?

yes

no

D.2.1.1.4.1 If yes, please specify:

D.2.1.2 The country that granted the Marketing Authorisation (.....)

D.2.1.2.1 Is this the Member State concerned with this application?

yes

no

---

<sup>16</sup> Available from the Summary of Product Characteristics (SmPC).

D.2.2	Situations where an IMP to be used in the CT has a Marketing Authorisation in the Member State concerned, but the protocol allows that any brand of the IMP with a Marketing Authorisation in that Member State be administered to the trial subjects and it is not possible to clearly identify the IMP(s) in advance of the trial start	
D.2.2.1	In the protocol, is treatment defined only by active substance?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.2.1.1	If yes, give active substance in D.3.8 or D.3.9	
D.2.2.2	In the protocol, do treatment regimens allow different combinations of marketed products used according to local clinical practice at some or all investigator sites in the MS?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.2.2.1	If yes, give active substance in D.3.8 or D.3.9	
D.2.2.3	The products to be administered as IMPs are defined as belonging to an ATC group <sup>6</sup>	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.2.3.1	If yes, give the ATC group of the applicable authorised codes in the ATC code field (level 3 or the level that can be defined) in D.3.3	
D.2.2.4	Other:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.2.4.1	If yes, please specify:	

D.2.3	IMPD submitted:	
D.2.3.1	Full IMPD	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.3.2	Simplified IMPD	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.3.3	Summary of product characteristics (SmPC) only	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

D.2.4	Has the use of the IMP been previously authorised in a clinical trial conducted by the sponsor in the Community?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.4.1	If yes specify which Member States:	

D.2.5	Has the IMP been designated in this indication as an orphan drug in the Community?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
-------	--	--

D.2.5.1	If yes, give the orphan drug designation number <sup>17</sup> : ( )
---------	---

D.2.6	Has the IMP been the subject of scientific advice related to this clinical trial?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.6.1	If yes to D.2.6 please indicate source of advice and provide a copy in the CTA request:	
D.2.6.1.1	CHMP <sup>18</sup> ?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.2.6.1.2	National Competent Authority?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

<sup>17</sup> According to the Community register on orphan medicinal products (Regulation (EC) n° 141/2000): <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/index.htm>

<sup>18</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency

<b>D.3 DESCRIPTION OF THE IMP</b>	
D.3.1	Product name where applicable <sup>19</sup> :
D.3.2	Product code where applicable <sup>20</sup> :
D.3.3	ATC code, if officially registered <sup>21</sup> :
D.3.4	Pharmaceutical form (use standard terms):
D.3.4.1	Is this a specific paediatric formulation? <span style="float: right;">yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></span>
D.3.5	Maximum duration of treatment of a subject according to the protocol:
D.3.6	Dose allowed:
D.3.6.1	First dose for first-in-human clinical trial (specify; per day or total dose; units and route of administration):
D.3.6.2	Maximum dose allowed (specify; per day or total dose; units and route of administration):
D.3.7	Route of administration (use standard terms):
D.3.8	Name of each active substance (INN or proposed INN if available):
D.3.9	Other available name for each active substance ( provide all available) :
D.3.9.1	CAS <sup>22</sup> number
D.3.9.2	Current sponsor code
D.3.9.3	Other descriptive name
D.3.9.4	EV Substance code
D.3.9.5	Full Molecular formula
D.3.9.6	Chemical/biological description of the Active Substance
D.3.10	Strength (specify all strengths to be used):
D.3.10.1	Concentration unit:
D.3.10.2	Concentration type (“exact number”, “range”, "more than” or “up to”):
D.3.10.3	Concentration (number).

<sup>19</sup>To be provided only when there is no trade name. This is the name routinely used by a sponsor to identify the IMP in the CT documentation (protocol, IB...).

<sup>20</sup> To be provided only when there is no trade name. This is a code designated by the sponsor which represents the name routinely used by the sponsor to identify the product in the CT documentation. For example, a code may be used for combinations of drugs or drugs and devices.

<sup>21</sup> Available from the Summary of Product Characteristics (SmPC).

<sup>22</sup> Chemical Abstracts Service.

D.3.11 Type of IMP		
Does the IMP contain an active substance:		
D.3.11.1	Of chemical origin?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.2	Of biological / biotechnological origin (other than Advanced Therapy IMP (ATIMP))?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
Is this a:		
D.3.11.3	Advanced Therapy IMP (ATIMP)?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.3.1	Somatic cell therapy medicinal product <sup>23</sup> ?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.3.2	Gene therapy medicinal product <sup>24</sup> ?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.3.3	Tissue Engineered Product <sup>25</sup> ?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.3.4	Combination ATIMP (i.e. one involving a medical device <sup>26</sup> )?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.3.5	Has the Committee on Advanced Therapies issued a classification for this product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.3.5.1	If yes please provide that classification and its reference number:	
D.3.11.4	Combination product that includes a device , but does not involve an Advanced Therapy?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.5	Radiopharmaceutical medicinal product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.6	Immunological medicinal product (such as vaccine, allergen, immune serum)?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.7	Plasma derived medicinal product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.8	Extractive medicinal product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.9	Recombinant medicinal product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.10	Medicinal product containing genetically modified organisms?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.10.1	Has the authorisation for contained use or release been granted?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.10.2	Is it pending?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.11	Herbal medicinal product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.12	Homeopathic medicinal product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.13	Another type of medicinal product?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.11.13.1	If yes, specify:	
D.3.12	Mode of action ( <i>free text</i> <sup>27</sup> )	
D.3.13	Is it an IMP to be used in a first-in-human clinical trial?	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.3.13.1	If yes, are there risk factors identified, according to the guidance FIH? <sup>28</sup>	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

<sup>23</sup> Complete also section D.4 Cell therapy as defined in Annex 1 part IV of Directive 2001/83/EC as amended.

<sup>24</sup> Complete also section D.5 Gene Therapy as defined in Annex 1 part IV of Directive 2001/83/EC as amended.

<sup>25</sup> Complete also section D.6 - Tissue Engineered Product as defined in Article 2(1)(b) of Regulation 1394/2007/EC.

<sup>26</sup> Complete also section D.7

<sup>27</sup> The mode of action should briefly describe the chemical, biochemical, immunological or biological means the IMP uses to effect its pharmaceutical action.

<sup>28</sup> Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/2007 19 July 2007

<b>D.4 SOMATIC CELL THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT (NO GENETIC MODIFICATION)</b>	
D.4.1 Origin of cells	
D.4.1.1 Autologous	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.2 Allogeneic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.3 Xenogeneic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.1.3.1 If yes, specify species of origin:	
D.4.2 Type of cells	
D.4.2.1 Stem cells	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.2.2 Differentiated cells	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.2.2.1 If yes, specify the type (e.g. keratinocytes, fibroblasts, chondrocytes,...):	
D.4.2.3 Others:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.4.2.3.1 If others, specify:	

<b>D.5 GENE THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS</b>	
D.5.1 <b>Gene(s) of interest:</b>	
D.5.2 In vivo gene therapy:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.3 Ex vivo gene therapy:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.4 Type of gene transfer product	
D.5.4.1 Nucleic acid (e.g. plasmid):	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
If yes, specify if:	
D.5.4.1.1 Naked:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.4.1.2 Complexed	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.4.2 Viral vector:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.4.2.1 If yes, specify the type: adenovirus, retrovirus, AAV, ...:	
D.5.4.3 Others:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.4.3.1 If others, specify:	

D.5.5 Genetically modified somatic cells:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
If yes, specify - origin of the cells:	
D.5.5.1 Autologous:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.5.2 Allogeneic:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.5.3 Xenogeneic:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
D.5.5.3.1 If yes, specify species of origin:	
D.5.5.4 Specify type of cells (hematopoietic stem cells...):	



**D.6 TISSUE ENGINEERED PRODUCT**

The indication which determines that this is a Tissue Engineered Product as opposed to a Cell Therapy product is given in section E.1.1.

**D.6.1 Origin of cells**

D.6.1.1 Autologous yes  no

D.6.1.2 Allogeneic yes  no

D.6.1.3 Xenogeneic yes  no

D.6.1.3.1 If yes, specify species of origin:

**D.6.2 Type of cells**

D.6.2.1 Stem cells yes  no

D.6.2.2 Differentiated cells yes  no

D.6.2.2.1 If yes, specify the type (e.g. keratinocytes, fibroblasts, chondrocytes,...):

D.6.2.3 Others: yes  no

D.6.2.3.1 If others, specify:

**D.7 PRODUCTS CONTAINING DEVICES (I.E. MEDICAL DEVICES, SCAFFOLDS ETC.)**

D.7.1 Give a brief description of the device:

D.7.2 What is the name of the device?

D.7.3 Is the device implantable? yes  no

D.7.4 Does this product contain:

D.7.4.1 A medical device? yes  no

D.7.4.1.1 Does this medical device have a CE mark? yes  no

D.7.4.1.1.1 The notified body is:

D.7.4.2 Bio-materials? yes  no

D.7.4.3 Scaffolds? yes  no

D.7.4.4 Matrices? yes  no

D.7.4.5 Other? yes  no

D.7.4.5.1 If other, specify:

**D.8 INFORMATION ON PLACEBO (if relevant; repeat as necessary)**

D.8.1 Is there a placebo: yes  no

D.8.2 This refers to placebo number: (..)

D.8.3 Pharmaceutical form:

D.8.4 Route of administration:

D.8.5 Which IMP is it a placebo for? Specify IMP Number(s) from D1.1: (..)

D.8.5.1 Composition, apart from the active substance(s):

D.8.5.2 Is it otherwise identical to the IMP? yes  no

D.8.5.2.1 If not, specify major ingredients:

**D.9 SITE(S) WHERE THE QUALIFIED PERSON CERTIFIES BATCH RELEASE** **WHERE THE QUALIFIED PERSON CERTIFIES BATCH RELEASE**<sup>29</sup>

*This section is dedicated to **finished** IMPs, i.e. medicinal products randomised, packaged, labelled and certified for use in the clinical trial. If there is more than one site or more than one IMP is certified, use extra pages and give each IMP its number from section D.1.1 or D.8.2 In the case of multiple sites indicate the product certified by each site.*

D.9.1 Do not fill in section D.9.2 for an IMP that:

*Has a MA in the EU **and***

*Is sourced from the EU market **and***

*Is used in the trial without modification( e.g. not overencapsulated) **and***

*The packaging and labelling is carried out for local use only as per article 9.2. of the Directive 2005/28/EC (GCP Directive)*

If all these conditions are met tick  and list the number(s) of each IMP including placebo from sections D.1.1 and D.8.2 to which this applies:

(..);

D.9.2 **Who is responsible in the Community for the certification of the finished IMP?**

This site is responsible for certification of (list the number(s) of each IMP including placebo from sections D.1.1 and D.8.2):

(..);

**please tick the appropriate box:**

D.9.2.1 Manufacturer

D.9.2.2 Importer

D.9.2.3 Name of the organisation:

D.9.2.4 Address:

D.9.2.4.1 Street Address

D.9.2.4.2 Town/City

D.9.2.4.3 Post Code

D.9.2.4.4 Country

D.9.2.5 Give the manufacturing authorisation number:

D.9.2.5.1 If no authorisation, give the reasons:

*Where the product does not have a MA in the EU, but is supplied in bulk **and** final packaging and labelling for local use is carried out in accordance with article 9.2. of Directive 2005/28/EC (GCP Directive) then enter the site where the product was finally certified for release by the Qualified Person for use in the clinical trial at D9.2 above.*

<sup>29</sup> In accordance with paragraph 38 of Annex 13 of Volume 4 of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union

## E GENERAL INFORMATION ON THE TRIAL

*This section should be used to provide information about the aims, scope and design of the trial. When the protocol includes a sub-study in the MS concerned section E.2.3 should be completed providing information about the sub-study. To identify it check the sub-study box in the 'Objective of the trial' question below*

<b>E.1 MEDICAL CONDITION OR DISEASE UNDER INVESTIGATION</b>
E.1.1 Specify the medical condition(s) to be investigated <sup>30</sup> (free text):
E.1.1.1 Medical condition in easily understood language
E.1.1.2 Therapeutic area
E.1.2 MedDRA version, level, term and classification code <sup>31</sup> (repeat as necessary):
E.1.3 Is any of the conditions being studied a rare disease <sup>32</sup> ? <span style="float: right;">yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></span>

<b>E.2 OBJECTIVE OF THE TRIAL</b>
E.2.1 Main objective:
E.2.2 Secondary objectives:
E.2.3 Is there a sub-study? <span style="float: right;">yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/></span>
E.2.3.1 If yes give the full title, date and version of each sub-study and their related objectives:

<b>E.3 PRINCIPAL INCLUSION CRITERIA (list the most important )</b>

<b>E.4 PRINCIPAL EXCLUSION CRITERIA (list the most important)</b>

<b>E.5 END POINT(S):</b>
E.5.1 Primary End Point (repeat as necessary) <sup>33</sup>
E.5.1.1 Timepoint(s) of evaluation of this endpoint
E.5.2 Secondary End Point (repeat as necessary)
E.5.2.1 Timepoint(s) of evaluation of this endpoint

<sup>30</sup> In the case of healthy volunteer trials, the intended indication for the product under development should be provided.

<sup>31</sup> Applicants are encouraged to provide the MedDRA lower level term if applicable and classification code. These can be accessed from the EMEA EudraCT website (<http://eudract.emea.europa.eu/>).

<sup>32</sup> Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for Orphan drug designation: COM/436/01 (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/orphans/intro.htm>).

<sup>33</sup> The protocol will usually identify a single primary end point but there may be a co-primary end point in some cases and/or a number of secondary end points.

<b>E.6 SCOPE OF THE TRIAL – Tick all boxes where applicable</b>		
E.6.1	Diagnosis	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.2	Prophylaxis	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.3	Therapy	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.4	Safety	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.5	Efficacy	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.6	Pharmacokinetic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.7	Pharmacodynamic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.8	Bioequivalence	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.9	Dose Response	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.10	Pharmacogenetic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.11	Pharmacogenomic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.12	Pharmacoeconomic	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.13	Others	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.6.13.1	If others, specify:	

<b>E.7 TRIAL TYPE<sup>34</sup></b>		
E.7.1	Human pharmacology (Phase I)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	Is it:	
E.7.1.1	First administration to humans	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.1.2	Bioequivalence study	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.1.3	Other:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.1.3.1	If other, please specify	
E.7.2	Therapeutic exploratory (Phase II)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.3	Therapeutic confirmatory (Phase III)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.7.4	Therapeutic use (Phase IV)	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

<sup>34</sup> The descriptions of the trial types provided are those recommended in preference to Phases. See page 5 of Community guideline CPMP/ICH/291/95. The development of a new indication after initial approval of a medicine should be considered as a new development plan.

<b>E.8 DESIGN OF THE TRIAL</b>			
E.8.1	Controlled		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	If yes, specify:		
E.8.1.1	Randomised		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.1.2	Open:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.1.3	Single blind:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.1.4	Double blind:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.1.5	Parallel group:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.1.6	Cross over:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.1.7	Other:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.1.7.1	If yes to other specify:		
E.8.2	If controlled, specify the comparator:		
E.8.2.1	Other medicinal product(s)		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.2.2	Placebo		yes <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		
E.8.2.3	Other		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.2.3.1	If yes to other, specify:		
E.8.2.4	Number of treatment arms in the trial		
E.8.3	Single site in the Member State concerned (see also section G):		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.4	Multiple sites in the Member State concerned(see also section G):		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.4.1	Number of sites anticipated in Member State concerned ( )		
E.8.5	Multiple Member States:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.5.1	Number of sites anticipated in the EEA: ( )		
E.8.6	Trial involving sites outside the EEA:		
E.8.6.1	Trial being conducted both within and outside the EEA:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.6.2	Trial being conducted completely outside of the EEA:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.6.3	If E.8.6.1 or E.8.6.2 are yes, specify the regions in which trial sites are planned: (repeat as necessary)		
E.8.6.4	If E.8.6.1 or E.8.6.2 are yes, specify the number of sites anticipated outside of the EEA:		
E.8.7	Trial having an independent data monitoring committee:		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
E.8.8	Definition of the end of trial: If it is the last visit of the last subject, please enter "LVLS". If it is not LVLS provide the definition:		
E.8.9	Initial estimate of the duration of the trial <sup>35</sup> (years ,months and days):		
E.8.9.1	In the Member State concerned	years	months
E.8.9.2	In all countries concerned by the trial	years	months
E.8.10	Proposed date of start of recruitment		
E.8.10.1	In the Member State concerned		
E.8.10.2	In any country		

<sup>35</sup> From the first inclusion until the last visit of the last subject.

## F POPULATION OF TRIAL SUBJECTS

<b>F.1 AGE RANGE</b>			
F.1.1	Less than 18 years		yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
	If yes specify the estimated number of subjects planned in each age range for the whole trial: Approx. no. of patients <sup>36</sup>		
F.1.1.1	In Utero	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.2	Preterm Newborn Infants (up to gestational age < 37 weeks)	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.3	Newborns (0-27 days)	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.4	Infants and toddlers (28 days - 23 months)	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.5	Children (2-11 years)	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.1.6	Adolescents (12-17 years)	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.2	Adults (18-64 years)	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.1.3	Elderly (>= 65 years)	( )	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>

<b>F.2 GENDER</b>		
F.2.1	Female	<input type="checkbox"/>
F.2.2	Male	<input type="checkbox"/>

<sup>36</sup> These numbers will be initial estimates. Applicants will not be required to update this information nor do they constitute an authorisation or restriction on the inclusion of these numbers of patients in the trial. The numbers of subjects whose inclusion is authorised are those set out in the authorised version of the protocol, or subsequent authorised amendments.

<b>F.3 GROUP OF TRIAL SUBJECTS</b>		
F.3.1	Healthy volunteers	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.2	Patients	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3	Specific vulnerable populations	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.1	Women of child bearing potential not using contraception	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.2	Women of child bearing potential using contraception	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.3	Pregnant women	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.4	Nursing women	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.5	Emergency situation	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.6	Subjects incapable of giving consent personally	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.6.1	If yes, specify:	
F.3.3.7	Others:	yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
F.3.3.7.1	<b>If yes, specify</b>	

<b>F.4 PLANNED NUMBER OF SUBJECTS TO BE INCLUDED:</b>		
F.4.1	In the Member State	( )
F.4.2	For a multinational trial:	
F.4.2.1	In the EEA	( )
F.4.2.2	In the whole clinical trial	( )

<b>F.5 PLANS FOR TREATMENT OR CARE AFTER A SUBJECT HAS ENDED HIS/HER PARTICIPATION IN THE TRIAL. please specify (free text):</b>	

**G CLINICAL TRIAL SITES/INVESTIGATORS IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST**

<b>G.1 CO-ORDINATING INVESTIGATOR (for multicentre trial) and principal investigator (for single centre trial)</b>	
G.1.1	Given name:
G.1.2	Middle name, if applicable:
G.1.3	Family name:
G.1.4	Qualification (MD.....)
G.1.5	Professional address:
G.1.5.1	Institution name
G.1.5.2	Institution department
G.1.5.3	Street address
G.1.5.4	Town/city
G.1.5.5	Post code
G.1.5.6	Country
G.1.6	Telephone number:
G.1.7	Fax number:
G.1.8	E-mail:

**G.2 PRINCIPAL INVESTIGATORS (for multicentre trial ; where necessary, use additional forms)**

- G.2.1 Given name:
- G.2.2 Middle name, if applicable:
- G.2.3 Family name:
- G.2.4 Qualification (MD.....)
- G.2.5 Professional address:
  - G.2.5.1 Street address
  - G.2.5.2 Town/city
  - G.2.5.3 Post code
  - G.2.5.4 Country
- G.2.6 Telephone number:
- G.2.7 Fax number:
- G.2.8 E-mail:

**G.3 CENTRAL TECHNICAL FACILITIES TO BE USED IN THE CONDUCT OF THE TRIAL  
Laboratory or other technical facility, in which the measurement or assessment of the main evaluation criteria are centralised (repeat as needed for multiple organisations).**

- G.3.1 Name of Organisation:
- G.3.2 Department
- G.3.3 Name of contact person ::
  - G.3.3.1 Given name
  - G.3.3.2 Middle name
  - G.3.3.3 Family name
- G.3.4 Address:
  - G.3.4.1 Street address
  - G.3.4.2 Town/city
  - G.3.4.3 Post code
  - G.3.4.4 Country
- G.3.5 Telephone number:
- G.3.6 Fax number:
- G.3.7 E-mail:
- G.3.8 Duties subcontracted:

**G.4 NETWORKS TO BE INVOLVED IN THE TRIAL  
(e.g. Paediatric Networks involved in the trial)**

- G.4.1 Name of Organisation:
- G.4.2 Name of contact person ::
  - G.4.2.1 Given name
  - G.4.2.2 Middle name
  - G.4.2.3 Family name
- G.4.3 Address:
  - G.4.3.1 Street address
  - G.4.3.2 Town/city
  - G.4.3.3 Post code
  - G.4.3.4 Country
- G.4.4 Telephone number:
- G.4.5 Fax number:
- G.4.6 E-mail:
- G.4.7 Activities carried out by the network:



**G.5 ORGANISATIONS TO WHOM THE SPONSOR HAS TRANSFERRED TRIAL RELATED DUTIES AND FUNCTIONS** (repeat as needed for multiple organisations)

**G.5.1 Has the sponsor transferred any major or all the sponsor's trial related duties and functions to another organisation or third party?** yes  no

Repeat as necessary for multiple organisations:

G.5.1.1 Name of Organisation:

G.5.1.2 Department

G.5.1.3 Name of contact person:

G.5.1.3.1 Given name

G.5.1.3.2 Middle name

G.5.1.3.3 Family name

G.5.1.4 Address:

G.5.1.4.1 Street address

G.5.1.4.2 Town/city

G.5.1.4.3 Post code

G.5.1.4.4 Country

G.5.1.5 Telephone number:

G.5.1.6 Fax number:

G.5.1.7 E-mail:

G.5.1.8 All tasks of the sponsor yes  no

G.5.1.9 Monitoring yes  no

G.5.1.10 Regulatory (e.g. preparation of applications to CA and ethics committee) yes  no

G.5.1.11 Investigator recruitment yes  no

G.5.1.12 IVRS<sup>37</sup> – treatment randomisation yes  no

G.5.1.13 Data management yes  no

G.5.1.14 E-data capture yes  no

G.5.1.15 SUSAR reporting yes  no

G.5.1.16 Quality assurance auditing yes  no

G.5.1.17 Statistical analysis yes  no

G.5.1.18 Medical writing yes  no

G.5.1.19 Other duties subcontracted yes  no

G.5.1.19.1 If yes to other please specify:

<sup>37</sup> Interactive Voice Response System: commonly used for randomisation of treatment and controlling the shipment of stock of product.

## H COMPETENT AUTHORITY / ETHICS COMMITTEE IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST

### H.1 TYPE OF APPLICATION

If this application is addressed to the Competent Authority, please tick the Ethics Committee box and give information on the Ethics committee concerned. If this application is addressed to the Ethics Committee, please tick the Competent Authority box and give the information on the Competent Authority concerned.

H.1.1 Competent Authority

H.1.2 Ethics Committee

### H.2 INFORMATION ON COMPETENT AUTHORITY/ETHICS COMMITTEE

H.2.1 Name :

H.2.2 Address

H.2.2.1 Street address

H.2.2.2 Town/city

H.2.2.3 Post code

H.2.2.4 Country

H.2.3 Date of submission:

### H.3 AUTHORISATION/OPINION:

H.3.1 To be requested

H.3.2 Pending

H.3.3 Given

If 'Given', specify:

H.3.3.1 Date of authorisation / opinion:

H.3.3.2 Authorisation accepted / opinion favourable

H.3.3.3 Not accepted / not favourable

If not accepted / not favourable, give:

H.3.3.3.1 The reasons

H.3.3.3.2 The eventual anticipated date of resubmission:

## I SIGNATURE OF THE APPLICANT IN THE MEMBER STATE

I.1 I hereby confirm that /confirm on behalf of the sponsor (delete which is not applicable) that:

- the information provided is complete;
- the attached documents contain an accurate account of the information available;
- the clinical trial will be conducted in accordance with the protocol; and
- the clinical trial will be conducted, and SUSARs and result-related information will be reported, in accordance with the applicable legislation.

### I.2 APPLICANT OF THE REQUEST FOR THE COMPETENT AUTHORITY (as stated in section C.1):

I.2.1 Date:

I.2.2 Signature<sup>38</sup>:

I.2.3 Print name:

<sup>38</sup> On an application to the Competent Authority only, the applicant to the Competent Authority needs to sign.

<b>I.3</b>	<b>APPLICANT OF THE REQUEST FOR THE ETHICS COMMITTEE</b> (as stated in section C.2):
I.3.1	Date:
I.3.2	Signature <sup>39</sup> :
I.3.3	Print name:

## Annexe 2 - Registres nationaux des ECs dans 5 Etats membres

PAYS	NOM	LIENS	OBLIGATION LEGAL
<b>Allemagne</b>	DIMDI.de website	<a href="http://www.dimdi.de/static/en/index.html">http://www.dimdi.de/static/en/index.html</a>	Oui
<b>Hollande</b>	Central Committee on Research inv. Human Subjects (ccMo)	<a href="https://toetsingonline.ccmo.nl/ccmo_search.nsf/Searchform?OpenForm">https://toetsingonline.ccmo.nl/ccmo_search.nsf/Searchform?OpenForm</a>	Oui
<b>Norvège</b>	Regiona Committees for Medical and Health Research Ethics REK	<a href="https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/prosjekterirek/prosjektregister?p_dim=34977&amp;p_operasjon=new&amp;_ikbLanguageCode=us">https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/prosjekterirek/prosjektregister?p_dim=34977&amp;p_operasjon=new&amp;_ikbLanguageCode=us</a>	Oui
<b>France</b>	Répertoire public des essais cliniques de médicaments (Repec)	<a href="https://icrepec.afssaps.fr/Public/index.php">https://icrepec.afssaps.fr/Public/index.php</a>	Oui
<b>Espagne</b>	REeC- Registro Español de Estudios Clínicos	<a href="https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml#anchorInicio">https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml#anchorInicio</a>	Yes

<sup>39</sup> On an application to the Ethics Committee only, the applicant to the Ethics Committee needs to sign.

### Annexe 3 - Listes des EMs participant à la VHP au 01.01.2015

<b>Participation</b>	<b>Refus de Participation</b>
Austria	Croatia
Belgium	Cyprus
Bulgaria	Lichtenstein
Czech Republic	Luxembourg
Denmark	Slovakia
Estonia	Slovenia
Finland	
France	
Germany BfArM	
Germany PEI	
Greece	
Hungary	
Iceland	
Ireland	
Italy	
Latvia	
Lithuania	
Malta	
Netherlands (only products in the responsibility of CCMO: ATMPs, unauthorized vaccines, oligonucleotides, RNA interference, GMO and some early phase research with medicinal products in minors and incapacitated subjects*).	
Norway	
Poland	
Portugal	
Romania	
Spain	
Sweden	
United Kingdom	

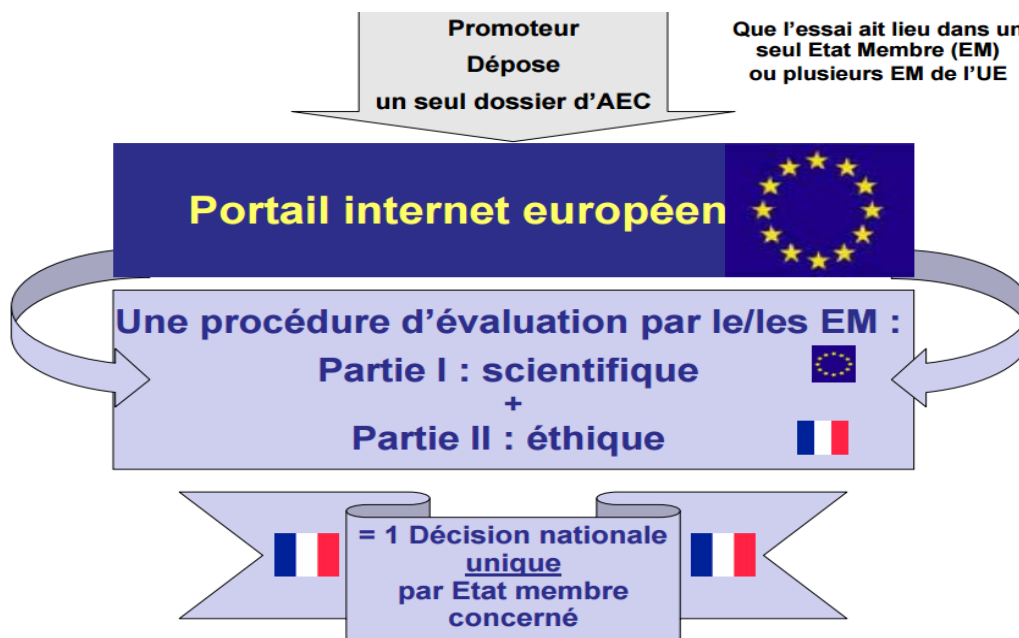
#### Annexe 4 - Historique du règlement Européen

17.07.2012	Proposition du règlement par la CE
24.07.2012	Début des négociations avec le conseil de l'Europe à Bruxelles
09.2012	Audience avec le ministère de la santé en Allemagne
20.12.2013	Accord entre le parlement, le conseil et la CE
14.04.2014	Adoption formel du Conseil de l'Europe
27.05.2014	Publication dans le journal officiel de l'Union
16.06.2014	Entrée en vigueur

#### Annexe 5 : délais d'implémentation du portail et de la base de données

	Activités	Dates
1.	Début de l'audit indépendant	Aout 2017
2.	Fin de l'audit indépendant	Novembre 2017
3.	Audit endorsé par le management de l'EMA	Décembre 2017
4.	Publication de la notice d'audit dans le journal de l'UE	Mars 2018
5.	Application du nouveau règlement	Octobre 2018
6.	Fin des améliorations du système	Q3 2019
7.	Fin d'application de la directive 2001/20/CE	Octobre 2021

## Annexe 6 : Procédure d'autorisation d'essais cliniques Règlement UE



Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : BARRY**  
**Prénom : Binta**

**Titre de la thèse :**

**Autorisation des essais cliniques en Europe**  
**De la directive 2001/20/CE au Règlement UE 536/2014**

**Mots-clés :**

**Médicament – Essais cliniques- Union Européenne – Réglementation – Directive 2001/20/CE – Règlement N°536/2014- Autorités compétentes- EMA- Commission Européenne**

---

**Résumé :**

Les essais cliniques sont une étape cruciale du développement d'un médicament. En Europe, l'encadrement éthique et réglementaire des essais relèvent de la directive 2001/20/CE du 4 Avril 2001 et des recommandations ICH.

Si la directive a permis de créer un cadre réglementaire commun pour la conduite des essais en UE, de renforcer la sécurité et les droits des participants, elle a été critiquée par toutes les parties prenantes (promoteurs, patients, universitaires...).

Elle est accusée d'avoir engendré des procédures administratives lourdes et coûteuses pour l'autorisation d'essais cliniques multicentriques, en raison d'exigences pour les dossiers différents d'un état à l'autre.

Dans le but de rétablir la compétitivité de l'Europe dans la recherche clinique et afin d'harmoniser les procédures réglementaires en vigueur, la commission Européenne et le parlement ont réfléchi à un nouveau cadre réglementaire unifié régie par un règlement.

Au regard du bouleversement en cours de la législation européenne, cette thèse a pour objectif d'analyser l'impact de la directive 2001/20/CE sur les procédures d'autorisations des essais cliniques et ses conséquences sur la compétitivité de l'Europe afin de mettre en évidence la nécessité d'un nouveau système d'autorisation unique pour favoriser et accélérer la mise sur le marché Européen de produits innovants.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr Sergheraert Eric, Professeur du département droit et économie de la santé, Faculté de pharmacie Lille 2

**Assesseur(s) :** Mme Perroy Anne-Catherine, Professeur du département droit et économie de la santé, Faculté de pharmacie de Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme Khatrar Ramona, Pharmacien affaires réglementaires, Sanofi recherche et développement (Chilly-Mazarin)