

## **L'EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE SUR LES ESSAIS CLINIQUES.**

La directive 2001/20/CE 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 concerne la conduite des essais cliniques (y compris multicentriques) effectués sur des êtres humains et portant sur des médicaments, en particulier en ce qui concerne l'application de bonnes pratiques cliniques. La présente directive ne s'applique pas aux essais non interventionnels (à savoir les études dans le cadre desquelles le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché).

Les essais cliniques sont « ... *toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination* ».

Cette directive devait être transposée par les Etats membres au plus tard le 1<sup>er</sup> mai 2004 : la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (qui modifie la loi Huriet-Serusclat concernant les recherches biomédicales) prend donc en compte les dispositions de cette directive.

Un règlement est cependant en projet au sein de l'Union Européenne, qui abrogerait ces dispositions. Cette évolution peut retarder en partie l'adoption de la loi Jardé, et en modifier certaines dispositions.

Contrairement à la directive, le règlement sera directement applicable dans son intégralité dans les Etats membres sans transposition à travers une loi française.

### **POUR INFORMATION :**

#### **Proposition de règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.**

Le règlement s'applique aux essais cliniques conduits dans l'Union européenne, c'est-à-dire les études cliniques :

- ou les médicaments expérimentaux ne sont pas autorisés ;
- pour lesquelles les médicaments expérimentaux ne sont pas utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ;
- l'affectation du patient à une stratégie thérapeutique n'est pas fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale ;
- la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;
- outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants.

Il ne s'applique pas aux études non interventionnelles, qui sont les études cliniques (à l'exclusion des essais cliniques), c'est-à-dire toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- à déterminer ou confirmer les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments ;
- à mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments ;
- ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination
- d'un ou de plusieurs médicaments, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Un essai clinique est soumis à autorisation obtenue par le promoteur, qui dépose un dossier de demande auprès des Etats membres concernés dont un est désigné comme Etat membre rapporteur sur le portail de l'Union européenne, où l'Etat rapporteur donne sa décision. Ce dernier évalue la demande afin d'établir la partie I du rapport d'évaluation. Est examinée la conformité à différents éléments.

Le portail de l'Union Européenne est mis en place et géré par la Commission, qui constitue un point d'entrée unique pour la transmission de données et d'informations relatives aux essais cliniques conformément au présent règlement. Les données et informations qui y sont transmises sont archivées dans une base de données de l'Union européenne, pour laquelle la Commission est responsable du traitement.

Elle est créée pour favoriser une coopération entre les autorités compétentes des États membres et est accessible au public (et sont donc à prendre en considération toute les réglementations concernant la protection des données).

Chaque Etats membres évaluent également la demande pour son territoire afin d'établir la partie II du rapport d'évaluation.

Chaque État membre concerné notifie au promoteur, via le portail de l'Union européenne, l'autorisation de l'essai clinique, l'autorisation sous conditions ou le rejet de l'autorisation. Les personnes chargées d'évaluer les demandes doivent remplir des conditions d'indépendance.

Toute modification substantielle doit être approuvée selon la même procédure.

Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique contient l'ensemble des documents concernant :

- la conduite de l'essai, y compris le contexte scientifique et les modalités choisies,
- le promoteur, les investigateurs, les participants potentiels, les participants et les sites d'essai ;
- les médicaments expérimentaux et les médicaments auxiliaires, en particulier leurs propriétés, l'étiquetage, la fabrication et le contrôle;
- les mesures de protection des participants.

Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle contient l'ensemble des documents et renseignements nécessaires à la validation et à l'évaluation, et notamment :

- une référence à l'essai ou aux essais cliniques substantiellement modifiés ;
- une description précise de la modification substantielle;
- un exposé des données et informations complémentaires à l'appui de la modification substantielle, le cas échéant;
- une description précise des conséquences de la modification substantielle pour les droits et la sécurité des patients ainsi que pour la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique.

Toute participation à un essai clinique nécessite le consentement éclairé écrit, daté et signé par le participant ou son représentant légal qui le donne librement après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques de l'essai clinique.

Le promoteur notifie à chaque État membre concerné le début d'un essai clinique, la fin du recrutement des participants à un essai clinique, et la fin d'un essai clinique.\*

L'investigateur notifie au promoteur (qui tient un registre détaillé de tous les événements indésirables) les événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.

Le promoteur notifie par voie électronique et sans délai à la base de données électronique constituée et tenue par l'Agence européenne des médicaments toutes les informations sur des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus résultant de médicaments expérimentaux dans la mesure où lesdits effets se produisent au cours d'un essai clinique conduit par le promoteur ou en rapport avec celui-ci.

Si le promoteur a connaissance d'une violation grave du présent règlement ou de la version du protocole applicable au moment où la violation est commise, il en informe les États membres concernés, via le portail de l'Union européen.

Il en est de même pour tous les événements inattendus qui ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai clinique mais ne constituent pas des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus. L'investigateur et le promoteur peuvent prendre toute mesure urgente de sécurité en conséquence si cet événement est susceptible d'avoir une incidence grave sur le rapport bénéfice/risque. Le promoteur informe sans délai les États membres concernés, via le portail de l'Union européenne de ces éléments.

Le promoteur fournit à l'investigateur une brochure d'investigateur qui contient l'ensemble des données cliniques et non cliniques sur les médicaments expérimentaux afférents à l'essai clinique.

Toutes les informations cliniques sont enregistrées, traitées, gérées et archivées et le promoteur et l'investigateur conservent un dossier permanent de l'essai clinique afin de contrôler la conduite de l'essai clinique.

Un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs, et l'investigateur et le promoteur peuvent être la même personne.

Si un essai clinique a plus d'un promoteur, tous les promoteurs sont soumis aux responsabilités qui incombent au promoteur en vertu du présent règlement, à moins qu'ils n'en décident autrement dans un contrat stipulant leurs responsabilités respectives.