



## Essais cliniques: révision de la réglementation Simplifier tout en maintenant la sûreté et la sécurité

**RÉSUMÉ** La révision de la réglementation européenne sur les essais cliniques était attendue par toutes les parties intéressées. Elle conclut un processus d'évaluation de la directive 2001/20/CE, mené par la Commission à travers des consultations auxquelles la plupart des acteurs des essais cliniques (médecins, patients, industrie, organes de recherche) ont contribué.

L'objectif de la proposition de règlement sur les essais cliniques, dont la discussion législative est en cours, est de faciliter les essais cliniques dans l'Union européenne, de continuer à assurer la fiabilité des résultats et la sûreté des participants tout en offrant un cadre apte à favoriser le développement de nouveaux médicaments dans un environnement mondialisé. La proposition organise, au moyen d'un règlement, le partage des compétences entre l'Union européenne et les Etats membres résultant de la subsidiarité. Elle prévoit, en particulier, une harmonisation exhaustive limitée pour simplifier le cadre applicable aux essais cliniques se déroulant dans plusieurs Etats membres.

La révision de la réglementation actuelle est, dans son principe, accueillie positivement. Les détails de la proposition sont appréciés de manière contrastée par les parties intéressées.

### Contenu du Briefing:

- Contexte
- Réglementation en vigueur
- Proposition de révision
- Discussion législative
- Réactions initiales
- Pour approfondir

### Glossaire<sup>1</sup>

**Essai clinique:** étude clinique organisée et pratiquée sur l'être humain en vue de tester les effets d'un médicament expérimental sur une maladie. L'essai est **multicentrique** lorsqu'il est organisé dans plusieurs lieux.

Le **promoteur** est l'entité qui organise l'essai.

**L'investigateur** est le médecin ou chercheur qui conduit l'essai.

**Consentement éclairé:** décision de participer à un essai clinique prise par une personne capable de décider sur la base d'une information sur l'essai et ses conséquences possibles.

**Médicaments à usage humain:** toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Un **médicament princeps** (ou **de référence**) est le résultat de la recherche biomédicale qui est utilisé sous la protection d'un brevet, par opposition à médicament générique.

**Autorisation de mise sur le marché (AMM):** autorisation délivrée à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament pour qu'il puisse le commercialiser.

### Contexte

#### Essais cliniques et recherche

Les essais cliniques ont pour objet d'étudier l'efficacité de médicaments dits "expérimentaux", c'est-à-dire soit des substances nouvelles en cours de développement soit un nouvel usage de médicaments existants.



© lonefly/ fotolia, 2013.

La recherche scientifique "fondamentale" est menée en laboratoire (*in vitro* et sur des animaux) dans le but de développer des médicaments nouveaux pour des pathologies existantes (amélioration ou adaptation des traitements) ou nouvelles (recherche d'un traitement). L'étape en laboratoire, pré-clinique, étudie l'effet du médicament pour déterminer *a priori* les doses extrêmes.

La recherche se poursuit au stade clinique. L'organisation d'essais cliniques a pour but de tester au niveau humain (*in vivo*) le nouveau médicament ou le nouvel usage de médicaments existants et d'en évaluer l'efficacité et la tolérance. Un essai se déroule en plusieurs phases (voir ci-contre) et le passage à la phase suivante est conditionné par le succès de la phase précédente.

L'évaluation se fait par comparaison entre deux ou plusieurs groupes de sujets participant à l'essai. Chaque groupe reçoit un traitement différent, le médicament ou le traitement de référence (celui utilisé dans la pratique clinique ou un placebo) afin de déterminer l'efficacité du traitement étudié. Le but est, d'une part, d'établir l'utilité du traitement, et, d'autre part, de protéger les patients d'effets secondaires. En d'autres termes, la fonction d'un essai clinique est de permettre un usage sécurisé et responsable du médicament.

### Aspects économiques des essais cliniques

Les essais cliniques dans l'Union européenne (UE) sont organisés par des promoteurs commerciaux et non-commerciaux (instituts de recherche liés ou non à la recherche universitaire). La part des essais cliniques conduits par des entreprises

commerciales s'élève à 60%, dont 9 % de PME, selon la [Commission](#).

S'agissant des essais cliniques menés par des entreprises, ils portent sur le développement de médicaments. Celui-ci débute par la mise au point d'un médicament nouveau, qui a vocation à être protégé par un [brevet](#)<sup>2</sup>. Ce médicament nouveau est alors étudié au moyen d'essais cliniques. En effet, les résultats d'essais cliniques sont une partie de la demande d'AMM.

En termes quantitatifs, selon l'[étude d'impact](#) réalisée par la Commission, le nombre d'essais cliniques lancés dans l'UE est en diminution constante. Il a chuté de 25% en quatre ans, de 5028 essais en 2007 à environ 3500 en 2011. Cette diminution sensible et constante est considérée liée à l'application de la directive 2001/20/CE (directive de 2001), même si d'autres éléments interviennent aussi.

Le développement de médicaments est [porteur de croissance](#) de l'activité économique de l'UE et s'inscrit dans la [stratégie Europe 2020](#). Par ailleurs, selon les experts, la santé

publique est aussi une [pré-condition](#) de la santé économique.

### Les essais cliniques conduits hors UE

Les essais cliniques sont réalisés tant dans l'UE que hors de l'UE, notamment dans les pays dits émergents, en Asie et en Amérique du sud.

Un nombre croissant d'essais sont menés hors UE. Les [raisons](#) en sont multiples, d'ordre économique (coûts parfois inférieurs), administratif (procédures parfois plus souples, délais plus courts), scientifique ou médical (mener des essais là où se situent

#### Les phases d'un essai clinique

Les trois premières phases se déroulent avant la commercialisation du médicament.

La [phase I](#) vise à déterminer la tolérance et l'absence d'effets secondaires. Elle a lieu sur des volontaires sains.

La [phase II](#) sert à vérifier l'efficacité et à déterminer la bonne dose thérapeutique.

La [phase III](#) compare le médicament au traitement de référence ou à un placebo, auprès d'une population large de volontaires malades

La [phase IV](#), qui se déroule une fois le médicament mis sur le marché, vise à recenser les effets secondaires rares ou les complications tardives (pharmacovigilance).

Source : [OMS](#)

les futurs patients). Pour pouvoir utiliser dans le cadre d'une demande d'AMM dans l'UE les résultats d'essais cliniques menés (totalement ou partiellement) en dehors de l'UE, ces essais doivent avoir été conduits en respectant des principes équivalents à ceux applicables dans l'UE.

## Réglementation en vigueur

Outre la directive de 2001 transposée en droit national et les dispositions nationales pertinentes, des principes établis aux niveaux européen<sup>3</sup> et international<sup>4</sup> contribuent au cadre réglementaire applicable aux essais cliniques.

### La directive 2001/20/CE

L'objectif de la [directive 2001/20/CE](#) est d'assurer un niveau de sécurité élevée et des droits pour les participants ainsi que de garantir la solidité et la fiabilité des données et résultats des essais.

A cet effet, la directive a établi une harmonisation minimale pour les domaines relevant d'une compétence partagée entre l'UE et les Etats membres (EM). Elle détermine un cadre applicable à tous les essais, quels que soient les médicaments utilisés et sans distinction selon le type de promoteur. La procédure d'autorisation impose une autorisation dans chacun des EM où l'essai sera conduit, après enregistrement de la demande dans la base de données [EudraCT](#). L'autorisation est donnée dans chaque EM par une autorité nationale et au moins un comité d'éthique<sup>5</sup>.

La directive impose une obligation de notification périodique sur le déroulement de l'essai, ainsi qu'un mécanisme pour notifier les éventuels effets non prévus ou événements indésirables graves et inattendus (SUSAR<sup>6</sup>).

La directive rappelle le principe de protection des participants, précise certains aspects limités relatifs au consentement éclairé et détermine des conditions de participation plus strictes pour les personnes juridiquement incapables,

mineures ou majeures, tout en renvoyant au droit national pour la détermination de consentement légal et de représentant légal. De la même manière, l'obligation de prévoir une couverture des éventuels dommages résultant d'un essai clinique est incluse dans la directive de 2001, tandis que le régime d'assurance relève du droit national.

### Les éléments à améliorer

Selon le constat dressé par la Commission sur la base d'une [consultation](#) publique, la directive de 2001 a été unanimement critiquée par toutes les parties intéressées. Les [réponses](#) mettent en évidence les difficultés rencontrées et les freins réglementaires identifiés. L'[étude d'impact](#), accompagnant la proposition de juillet 2012, récapitule les éléments auxquels la proposition de révision vise à apporter une réponse.

- La procédure d'autorisation par chaque EM sans coordination a un impact en termes de coût et de durée, pour le lancement ou la modification d'un essai. La procédure actuelle comporte aussi un risque de décisions divergentes sur la base d'une même demande.
- L'applicabilité de la même procédure à tous les essais, sans distinction selon les types d'essais et de promoteurs, a pour conséquence que les obligations administratives, de notification et d'assurance sont les mêmes pour tous les essais. Cela s'est, notamment, traduit par une hausse très importante des primes d'assurance<sup>7</sup> pour tous les essais.
- La procédure existante peut conduire un promoteur à ne pas inclure certains patients dans des essais cliniques en raison de l'EM où ils sont soignés, ce qui peut entrer en contradiction, dans certains cas, avec la protection de la santé.
- La circulation des médicaments relevant de la recherche et du développement ne dispose pas d'une base légale, ce qui

peut soulever des difficultés pratiques à la conduite d'un essai clinique autorisé.

- Le contrôle du respect de principes équivalents à ceux de la directive de 2001, lors d'essais cliniques conduits au moins partiellement hors UE et dont les résultats sont utilisés dans l'UE, peut être amélioré.

## Proposition de révision

La Commission a adopté le 17 juillet 2012 une [proposition](#) de règlement "relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE" pour [répondre](#) aux difficultés identifiées.

### Objectif général

L'objectif de la proposition demeure le même que celui de la directive de 2001, à savoir assurer la sécurité des participants et la sûreté des résultats obtenus en tenant compte de l'évolution de la science. Cette dernière conduit, en particulier, à organiser des essais sur des populations de plus en plus spécifiques, et par voie de conséquence, dans la plupart des cas dans plusieurs EM à la fois. La révision a pour but de créer un cadre plus simple et donc plus attractif pour la conduite d'essais cliniques.

Sur la base de l'évaluation du niveau d'action le plus adapté pour réglementer les compétences partagées, la proposition prévoit une harmonisation exhaustive pour un nombre limité d'aspects (en particulier la coordination de l'autorisation et le suivi des essais).

La proposition édicte aussi certains principes communs sur la participation à un essai (consentement et protection des personnes incapables), sur la libre circulation des médicaments expérimentaux. La forme d'un règlement permet de définir un cadre unique pour ces aspects.

### Principaux changements proposés

#### *Une seule demande et un portail*

La proposition prévoit que la demande se fait une seule fois au travers d'un portail

informatique centralisé (mis en place et géré par la Commission).

#### *Demande en deux parties*

La proposition sépare la demande en deux parties. La partie I porte sur l'évaluation "scientifique" de l'essai (médicament, objectif en termes thérapeutiques, méthode et risques pour le participant). La partie II porte sur l'évaluation de l'essai clinique sur le territoire d'un EM en ce qui concerne les participants (consentement éclairé, recrutement et protection des données, indemnisation éventuelle), les investigateurs et les installations.

#### *Coordination de l'évaluation*

La coordination offre au promoteur qui demande l'autorisation pour conduire un essai clinique un interlocuteur unique, "l'EM rapporteur", avec lequel il communique via le portail. L'EM rapporteur détermine s'il s'agit d'un essai à faible intervention. Pour les aspects scientifiques de la demande (la partie I)<sup>8</sup>, il conclut, après consultation via le portail, si l'essai est acceptable, acceptable sous réserve, ou pas acceptable. Il existe une possibilité pour un EM de ne pas autoriser l'essai sur son territoire, dans certaines conditions prévues dans la proposition. Pour la partie II, il n'y a pas d'obligation de coordination.

La procédure est encadrée par des délais dont le non-respect est sanctionné par des décisions implicites d'acceptation. Le même schéma s'applique pour des modifications de l'essai.

Enfin, des règles sont prévues pour l'extension de l'essai à d'autres EM.

La proposition ne prévoit pas de dispositions relatives aux organes compétents. Elle se limite à fixer des principes relatifs aux personnes chargées de l'évaluation de la demande.

#### *Essais clinique à faible intervention*

La proposition introduit cette distinction qui se fonde sur le caractère novateur ou non d'un essai par rapport à la pratique clinique normale. Cette approche introduit un lien

entre les risques et les obligations du promoteur.

#### *Responsabilité*

Sur la base du niveau de risque de l'essai, la proposition ne soumet pas les essais à faible intervention à une obligation de prévoir une réparation spécifique des dommages<sup>9</sup>.

En revanche, l'obligation de prévoir une réparation spécifique des dommages liés à l'essai demeure pour les autres essais. La proposition prévoit qu'elle peut être une compensation au moyen d'une assurance ou par un mécanisme d'indemnisation à mettre en œuvre par les EM.

#### *Applicabilité à tous les promoteurs*

La proposition ne prévoit pas de différence selon le caractère commercial ou non des promoteurs. Cependant, elle autorise l'organisation d'un essai par des co-promoteurs, ce qui vise à faciliter les partenariats.

#### *Réorganisation des notifications*

La proposition prévoit que les notifications se font via le portail. En ce qui concerne la notification des SUSAR, elle sera faite directement par le promoteur, via le portail, à la base de données européenne [EudraVigilance](#).

#### *Plus de transparence pour tous les essais*

La proposition prévoit une transparence accrue qui inclura désormais tous les essais organisés hors UE, totalement ou partiellement, afin de garantir que ces essais aient été conduits conformément aux principes applicables (bonnes pratiques).

#### *Compléter les dispositions applicables*

La proposition inclut des règles pour la fabrication et l'importation de médicaments utilisés dans les essais. La proposition inclut aussi une clarification sur les essais cliniques conduits d'urgence.

## Discussion législative

### Discussion législative

Au **PE**, la commission Environnement, santé publique et sécurité alimentaire (ENVI) a adopté son [rapport](#) le 29 mai 2013 et donné [mandat](#) à son rapporteur (Glenis Willmot, S&D, Royaume-Uni) pour négocier avec le Conseil.

Au sein du **Conseil**, l'examen de la proposition a été initié au second semestre 2012. [L'accueil initial](#) par les EM a été positif. L'examen des dispositions de la proposition se poursuit pour préparer la [position du Conseil](#).

Le **Comité économique et social européen**, a, dans son [avis](#) rendu en décembre 2012, notamment appelé à assurer une cohérence avec les autres réglementations en matière de santé, en particulier avec la proposition en discussion sur les [dispositifs médicaux](#).

## Réactions initiales

La proposition était très attendue par les parties intéressées, qui avaient formulé leurs attentes en réponse aux consultations préalables à la proposition. La révision de la directive a, dans son principe, été **positivement accueillie**. Cependant, l'analyse du contenu de la proposition par les parties intéressées est plus **contrastée**. La proposition est, en général, perçue comme une amélioration, mais des commentaires critiques sont émis sur certains points précis.

Certaines parties intéressées ont déjà finalisé leur analyse de la proposition. C'est le cas, par ex., de l'**EFPIA** (European Federation of Pharmaceutical Industries and associations"), d'**ECRIN** (European Clinical

### Transparence

Le registre "[clinical trials register.eu](#)" tenu par l'**EMA** reprend des informations extraites d'[EudraCT](#) sur les essais autorisés et sur les essais pédiatriques non autorisés.

L'EMA a, par ailleurs, décidé de rendre [publics](#) les procès-verbaux et ordres du jour de ses comités scientifiques en 2012.

L'ensemble des informations relatives aux essais cliniques n'est pas, actuellement, accessible. L'accès aux résultats complets non seulement des essais cliniques utilisés dans la demande d'AMM mais aussi des autres essais est [demandé](#) par des parties intéressées.

Research Infrastructures Network) ou de l'[EPF](#) ("European Patients' forum").

Par ailleurs, des réactions coordonnées rassemblant des parties intéressées ont été élaborées et publiées. Ainsi, une [coordination](#) de "non-commercial and commercial organisations" a souligné les aspects positifs de la proposition et formulé des demandes de précisions sur l'application de certaines dispositions. [Plusieurs ONG](#) actives en matière de santé ont fait conjointement une analyse critique de la proposition et identifié des améliorations à introduire dans la proposition en discussion.

Un certain nombre de commentaires porte sur l'option retenue de ne pas inclure dans la proposition de dispositions relatives aux comités d'éthique et sur l'étendue de l'obligation de divulguer les résultats d'essais cliniques, à savoir la transparence (voir à titre d'exemples [EUREC](#) -"European Network of Research Ethics Committees"-, la résolution du [sénat français](#), l'[association médicale allemande](#) et le [CPME](#) -"Comité permanent des médecins européens"). L'accueil du vote du rapport de la commission ENVI, par les parties intéressées, est, lui aussi, [contrasté](#).

## Pour approfondir

Sur les essais cliniques réalisés dans l'UE: l'étude d'impact de la Commission présente les données quantitatives disponibles (document SWD(2012) 200 final [volume I](#) et [volume II](#))

Sur la transparence: positions prises dans le cadre de la révision de la réglementation sur l'accès aux documents dans un [forum coordonné](#) par HAI

Position du [médiateur européen](#).

Contribution de l'[EFPIA](#) sur les dispositions relatives à la transparence dans la proposition

Blog [Openmedecineeu.blogactiv.eu](#)

## Clause de non-responsabilité et droits d'auteur

Ce briefing est une synthèse de l'information publiée sur ce sujet et ne reflète pas nécessairement l'opinion de l'auteur, ni celle du Parlement européen. Ce document est exclusivement destiné aux Députés du Parlement européen et à leur équipe, dans le cadre de leur travail parlementaire. Certains liens vers des sources d'information peuvent être inaccessibles depuis des postes se trouvant en dehors du réseau du Parlement européen. © Union européenne, 2013. Tous droits réservés.



<http://www.library.ep.ec>

<http://libraryeuroparl.wordpress.com>

## Notes

<sup>1</sup> Glossaire des termes utilisés dans le registre [EMA](#), en anglais. Pour une terminologie en français, voir par ex. le site de l'[ANMS](#).

<sup>2</sup> La durée du brevet peut être prolongée dans l'UE après l'AMM par un [certificat complémentaire](#).

<sup>3</sup> Au niveau du Conseil de l'Europe, la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine (dite [Convention d'Oviedo](#), 1996) et le [Protocole](#) additionnel sur la recherche biomédicale (2005) incluent, notamment, le principe selon lequel l'intérêt de la science et de la société ne doit pas prévaloir sur le bien-être du sujet. La [Charte des droits fondamentaux](#) de l'UE énonce des principes et droits applicables dans le cadre d'essais cliniques (dignité humaine, droit à l'intégrité de la personne, liberté de la recherche scientifique, liberté d'entreprise et protection de la santé).

<sup>4</sup> Plusieurs sources internationales définissent des principes applicables à la recherche biomédicale. L'Association médicale mondiale ([AMI](#)) a élaboré la [déclaration d'Helsinki](#) et la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain ([ICH](#)) est l'auteur du guide des "[Bonnes pratiques cliniques](#)". Au niveau de l'[Organisation mondiale de la santé](#), un réseau des registres internationaux des essais cliniques ([ICTRP](#)) a été créé afin de permettre l'identification des essais; l'Agence européenne du médicament (EMA) y participe.

<sup>5</sup> Il est nécessaire que le comité rende une décision favorable expresse. L'autorisation par l'autorité nationale peut être implicite.

<sup>6</sup> SUSAR: "Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction".

<sup>7</sup> Augmentation de +800%, depuis 2004, selon les chiffres inclus dans l'étude d'impact.

<sup>8</sup> Le rapport d'évaluation sur la partie I est préparé par l'EM rapporteur et soumis pour observation aux EM concernés et du promoteur.

<sup>9</sup> Les éventuels dommages relèvent de l'assurance des praticiens ou de l'organisme responsable ou de celle liée aux produits utilisés.