

Approbation d'essai clinique en Europe

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

La recherche clinique est un élément important du processus permettant d'améliorer la connaissance et la compréhension des maladies et de la santé chez les humains, ainsi que le développement de nouveaux traitements efficaces pour lutter contre ces maladies. Les essais cliniques représentent un composant essentiel de la recherche médicale factuelle.

Les essais cliniques sont des études de recherche impliquant des individus (patients ou volontaires sains) qui testent la sécurité et l'efficacité d'un nouveau traitement. Dans ce contexte, un « traitement » peut signifier :

- Un médicament.
- Un dispositif médical (par exemple, une prothèse auditive).
- Une procédure chirurgicale.
- Un test pour le diagnostic d'une maladie.

Un essai clinique peut également comparer si un nouveau traitement est supérieur aux alternatives existantes. Aussi prometteur qu'un nouveau traitement puisse apparaître pendant les tests initiaux en laboratoire, des essais cliniques sont nécessaires pour démontrer et identifier les bénéfices et les risques chez les humains. « Meilleur » dans ce contexte ne signifie pas nécessairement « plus efficace », ça signifie également « moins d'effets secondaires (Réactions indésirables à un médicament, ADR) » ou « meilleure gestion, charge moindre », entre autres choses. Cela se reflète parfois dans des conceptions d'essais cliniques recherchant une équivalence avec un traitement existant, ou une non-infériorité.

Les essais cliniques sont conçus par des groupes de médecins, de scientifiques et d'autres spécialistes. La conception de l'essai est généralement basée sur une analyse détaillée de la recherche existante, et le constat que certaines questions sur le traitement, le contrôle des symptômes ou les effets secondaires doivent obtenir une réponse. Pour établir la meilleure conception d'essai possible, des discussions impliquent du personnel médical, des infirmiers, des patients, des experts statistiques et du personnel de soutien, ainsi que des représentants de sociétés ou d'organismes de financement. Le contexte, la conception et le plan pour l'étude sont contenus dans un document appelé le **protocole**.

Comment les essais cliniques sont-ils menés ?

Pour l'approbation d'un essai clinique, une demande d'autorisation d'essai clinique (DAEC) doit être déposée auprès des instances réglementaires appelées autorités compétentes. Un Comité d'éthique de la recherche (REC) étudie également le protocole et donne un avis positif ou négatif. L'objectif est de s'assurer que la recherche respecte la dignité, les droits, la sécurité et le bien-être des participants. Afin de garantir la conformité aux normes éthiques, la majorité des protocoles d'essais cliniques est développée conformément à la « Déclaration d'Helsinki », un ensemble de normes d'éthique pour la recherche impliquant des êtres humains, des matériaux humains ou des données identifiables, développé en 1964 par l'Association médicale mondiale (AMM) et révisé à de nombreuses reprises.

Des essais cliniques sur des médicaments sont menés dans l'Union européenne (UE) conformément aux réglementations, directives et recommandations. La norme selon laquelle les essais cliniques sont menés est appelée Bonnes pratiques cliniques, telle qu'elle est définie dans une recommandation

de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH-BPC). Il s'agit d'une norme de qualité internationale qui doit être appliquée à tous les États membres de l'UE et qui décrit les responsabilités et les attentes de tous les participants dans la conduite d'essais cliniques, dont les investigateurs, les moniteurs, les promoteurs et les comités d'éthique. Les BPC couvrent des aspects de la surveillance, du signalement et de l'archivage de données d'essais cliniques et de l'intégration de compléments dans les documents essentiels et dans la brochure investigateur ayant fait l'objet d'une acceptation antérieure via le processus ICH.

Qui mène les essais cliniques, et pourquoi ?

Les essais cliniques impliquent généralement un certain nombre de parties différentes. Il est utile de comprendre qui sont les individus qui dirigent la création et la conduite d'un essai et pourquoi ils le font :

- Un **promoteur** est l'instance (généralement une société, une université ou un hôpital) qui se charge d'organiser l'essai et souvent, le finance.
- Un **investigateur (ou des investigateurs pour les essais multicentriques)** : le médecin responsable de la réalisation de l'essai.
- Parfois le promoteur engage une **Organisation de recherche clinique par contrat** (CRO – Contract Research Organisation) pour aider à la logistique (organisation) et à la conduite de l'essai.

Les promoteurs peuvent être des sociétés ou des institutions/agences financées par le gouvernement. Les deux peuvent réaliser des essais afin d'utiliser les données réunies pour soutenir des applications qui permettront la promotion et la commercialisation de produits pour la ou les indications approuvées.

Ils peuvent également entreprendre des études dans le meilleur intérêt de la communauté pour comprendre les maladies. Ils collaborent parfois avec d'autres partenaires pour explorer un problème particulier, qui ne présente peut-être pas un intérêt commercial mais un intérêt pour les patients et pour le système de santé.

Historique de la législation sur la recherche clinique en Europe

Comme aux États-Unis, des catastrophes en Europe ont en plusieurs occasions conduit à des changements dans la législation. La catastrophe du thalidomide a contribué à la publication, en 1965, de la première directive européenne, appelée 65/65/CEE, édictée par le Conseil de la Communauté économique européenne. Elle établissait qu'aucun médicament ne pouvait être mis sur le marché dans un État membre sans autorisation émise par l'autorité compétente dans cet État membre. En substance, les sociétés pharmaceutiques doivent obtenir une approbation pour leurs médicaments auprès de chaque pays avant que la mise sur le marché puisse débuter dans ce pays.

En 1995, le système européen pour l'autorisation de mise sur le marché de produits pharmaceutiques, ainsi que l'Agence européenne des médicaments (EMA), ont été établis. L'évaluation d'applications et l'élaboration de recommandations ont été entreprises via l'intégration du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) et du Comité des médicaments vétérinaires (CMV). La procédure centralisée, impliquant qu'une approbation globale soit accordée à tous les États membres, a éliminé le besoin d'une analyse individuelle par l'État membre.

La procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) et la procédure décentralisée (DCP) sont utilisées pour les médicaments non autorisés par la procédure centralisée. Elles sont similaires

à l'ancienne procédure qui impliquait qu'un demandeur s'adresse directement à un État membre en particulier. Une fois le médicament approuvé par cette autorité, le demandeur cherche alors soit la reconnaissance de cette approbation par d'autres États membres pour qu'ils accordent leur propre autorisation de mise sur le marché (AMM), soit une collaboration directe entre les États membres sur une demande soumise (DCP). En 2004, le nom complet de l'agence a été raccourci en Agence européenne des médicaments (EMA). Le CPMP a été renommé le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Les recommandations ICH-BPC définissent une norme de qualité harmonisée internationale qui protège les droits, la sécurité et le bien-être des participants humains. Elles minimisent l'exposition des humains à des produits expérimentaux et améliorent la qualité des données afin d'accélérer le développement de nouveaux médicaments et de diminuer le coût pour des promoteurs et pour le public. La conformité avec ces recommandations fournit la garantie au public que les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'essai sont protégés et conformes aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Elle assure également que les données de l'essai clinique sont crédibles.

Il existe 13 principes fondamentaux de l'ICH-BPC comme indiqué ci-après :

1. Les essais cliniques doivent être menés conformément aux principes éthiques issus de la Déclaration d'Helsinki, et qui respectent les BPC ainsi que la ou les exigences réglementaires.
2. Avant qu'un essai soit lancé, les risques et inconvénients prévisibles doivent être évalués en fonction des bénéfices anticipés pour la société et le sujet de l'essai à titre individuel. Un essai doit être lancé et poursuivi uniquement si les bénéfices anticipés justifient les risques.
3. Les droits, la sécurité et le bien-être du sujet de

l'essai sont les considérations les plus importantes et elles doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société.

4. Les informations cliniques et non-cliniques disponibles sur un produit expérimental doivent être adéquates pour soutenir l'essai clinique proposé.
5. Un essai clinique doit être scientifiquement sain et décrit dans un protocole clair et détaillé.
6. Un essai doit être mené conformément au protocole ayant fait préalablement l'objet d'un avis favorable/d'une approbation du Comité de protection des personnes (IRB)/Comité d'éthique indépendant (IEC).
7. Les soins médicaux apportés à des sujets, et les décisions médicales prises en leur nom, doivent toujours être la responsabilité d'un physicien qualifié ou, le cas échéant, d'un dentiste qualifié.
8. Chaque individu impliqué dans la conduite d'un essai doit être qualifié par un enseignement, une formation et de l'expérience lui permettant de réaliser sa ou ses propres tâches.
9. Un consentement éclairé donné librement doit être obtenu auprès de chaque sujet avant la participation à l'essai clinique.
10. Les informations d'un essai clinique doivent être consignées, gérées et stockées d'une manière autorisant leur rapport, leur autorisation et leur vérification avec précision.
11. La confidentialité des données pouvant identifier le sujet doit être protégée, en respectant les règles de confidentialité conformément à la ou aux exigences réglementaires en vigueur.
12. Des produits expérimentaux doivent être fabriqués, gérés et stockés conformément à la Bonne pratique de fabrication (BPF) en vigueur. Ils doivent être utilisés conformément au protocole approuvé.
13. Des systèmes avec des procédures garantissant la qualité de chaque aspect de l'essai doivent être mis en place.

Situation actuelle de la législation européenne

Avant 2001, chaque État membre de l'UE avait ses propres systèmes d'approbation et réglementations d'essais cliniques au niveau national, (par ex. Clinical Trials Act 1987 et 1990 en Irlande). Cela augmentait la complexité de la recherche clinique européenne plurinationale, principalement du fait de la divergence des mécanismes d'approbation et des exigences entre les pays. Afin d'essayer de normaliser et d'harmoniser les approbations d'essais cliniques entre les États membres, la Commission européenne a mis en place la première directive européenne sur les essais cliniques. En Europe, l'approbation des essais cliniques est accordée par une autorité réglementaire et requiert une opinion favorable d'un Comité d'éthique de la recherche (REC). La directive sur les essais cliniques définit les exigences minimales pour les essais cliniques avec une sous-catégorie spécifique de médicaments appelée « médicaments expérimentaux ». Elle a dû être mise en œuvre dans le droit national de chaque pays européen avant mai 2004.

Les exigences incluaient les suivantes :

- Protection des participants à l'essai comme indiqué dans la Déclaration d'Helsinki.
- Approbation de l'autorité réglementaire par État membre, dans des délais spécifiques.
- Un seul avis de REC (par État membre), dans des délais spécifiques.
- Norme de qualité commune de BPC (ICH-BPC).

[glossary_exclude]Pour obtenir des informations sur les exigences de pays individuels, veuillez visiter le site Web de l'EMA où une liste des autorités nationales compétentes (ANC) dans les États membres de l'UE peut être consultée: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu->

member-states/national-competent-authorities-human[/glossary_exclude]

La directive sur les essais cliniques a été remplacée par la réglementation sur les essais cliniques (Réglementation (UE) N° 536/2014). Elle entre en vigueur le 28 mai 2016. Cette nouvelle réglementation garantit que les règles de conduite des essais cliniques sont identiques dans toute l'UE.

Les caractéristiques principales de la nouvelle réglementation sont les suivantes :

- Une procédure d'application rationalisée via un point d'entrée unique, le portail de l'UE.
- Un ensemble unique de documents à préparer et à soumettre pour la demande.
- Une procédure harmonisée pour l'évaluation d'applications pour des essais cliniques.
- Des délais strictement définis pour l'évaluation d'une application pour essai clinique.
- L'implication des comités d'éthique dans la procédure d'évaluation conformément au droit national de l'État membre concerné, mais dans les délais globaux définis par la réglementation.
- L'extension du principe d'accord tacite à l'ensemble du processus d'autorisation qui, sans mettre à mal la sécurité, renforce la sécurité juridique des promoteurs, particulièrement des PME et des universitaires.
- Des procédures de rapport simplifiées qui éviteront aux promoteurs de soumettre des informations largement identiques séparément à diverses institutions et différents États membres.
- Une meilleure transparence quant aux essais cliniques et à leurs résultats.
- Le contrôle dans les États membres et des pays tiers pour garantir que les règles d'essai clinique soient correctement supervisées et appliquées.

Des essais cliniques réalisés en dehors de l'UE mais auxquels il est fait référence dans une application d'essais cliniques au sein de l'UE, devront se conformer à des exigences réglementaires qui sont au moins équivalentes à celles applicables dans l'UE.