



**HAL**  
open science

## La pharmacovigilance dans les essais cliniques : organisation et impact du règlement n° 536/2014

Alexandre Marianna

► **To cite this version:**

Alexandre Marianna. La pharmacovigilance dans les essais cliniques : organisation et impact du règlement n° 536/2014. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297959

**HAL Id: hal-03297959**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297959>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 Septembre 2019, sur un sujet dédié à :

**« LA PHARMACOVIGILANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES :  
ORGANISATION ET IMPACT DU RÈGLEMENT N°536/2014 »**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Alexandre MARIANNA

né le 27 Novembre 1992

**Membres du Jury**

Président : Mme. Isabelle LARTAUD Professeur des Universités en Pharmacologie

Juges : Mme. Coumba NDIAYE Maitre de Conférences en Épidémiologie et Santé publique  
Mme. Nadine PETITPAIN Praticien Hospitalier au CRPV de Nancy  
M. Alexandre MONIN Pharmacien chez Stragen Services

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référent dotation sur projet (DSP)**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

**Responsabilités**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

-

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

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

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

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

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

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

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

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

## SERMENT DE GALIEN

**E**n présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

**D**'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

**D**'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

**E**n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**D**e ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

**D**e faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

**D**e coopérer avec les autres professionnels de santé

**Q**ue les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## Remerciements :

Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans l'aide précieuse de nombreuses personnes. Je souhaite donc exprimer mes remerciements,

À Madame Isabelle Lartaud, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour avoir accepté d'examiner la qualité de ce manuscrit.

À Alexandre Monin, pour avoir accepté la direction de cette thèse. Je te remercie pour tes conseils, mais aussi pour l'accompagnement et la disponibilité dont tu as fait preuve tout le long de la rédaction de ce manuscrit.

À Madame Coumba Ndiaye, pour son aide indispensable lors de la finalisation de cette thèse.

À Madame Nadine Petitpain pour l'honneur qui m'est fait de vous compter parmi les membres du jury.

À mes parents et ma sœur. Vous m'avez toujours encouragé et soutenu dans mes choix et j'espère vous rendre fier. Un petit mot pour ma mère, j'espère que me demander l'état d'avancement de ma thèse ne te manquera pas trop.

À Benoit, mon binôme pendant toutes ces années passées à la faculté de pharmacie. Tant de bons souvenirs, mais j'espère que d'autres sont à venir.

Enfin, à Hanh, je te remercie pour ton soutien, ta patience et ta joie de vivre. Tu m'encourages chaque jour dans mes choix, les soirées thèse sont enfin finies.

## Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AFMPS: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

BASG : Austrian Federal Office for Safety in Health Care

BfARM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CBG/MEB: College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen /Medicines Evaluation Board

CD-ROM : Compact Disc Read Only Memory

CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences

CPP : Comité de Protection des Personnes

CTIS: Clinical Trials Information System

DIBD : Date of International Birth Date

DLP : Data Lock Point

DSUR: Development Safety Update Report

EEE: Espace Economique Européen

EudraCt : European Clinical Trials Database

EVCTM : Eudravigilance Clinical Trials Module

EvIG : Événement Indésirable Grave

ICH : Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

ICSR : Individual Case Safety Report

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

PDF : Portable Document Format

SOP: Standard Operating Procedure

SUSAR : Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

UE: Union Européenne

URPL : Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

WI : Work Instructions

XML : Extensible Markup Language

## **Liste des Figures :**

Figure 1 Les différentes manifestations nocives rencontrées lors de la recherche clinique. La figure présente les liens entre les manifestations nocifs rencontrées dans les essais clinique en partant du terme le plus large « événement indésirable » pour aller au terme le plus spécifique « effet indésirable grave inattendu ».....	15
Figure 2 Les étapes pour gérer un EvIG.....	23
Figure 3 Interface de la base de données pour un cas valide E2B(R2) .....	30
Figure 4 Interface de la base données pour un cas non valide E2B(R2) .....	30
Figure 5 Choix du destinataire « Eudravigilance CT » de la SUSAR dans la base de données .....	30
Figure 6 Choix du destinataire de la SUSAR pour la notification au BfArM.....	32
Figure 7 Choix du destinataire de la SUSAR pour la notification au MHRA .....	33

## **Liste des Tableaux :**

Tableau I Responsabilités des acteurs des essais cliniques en matière de vigilance .....	16
Tableau II Présentation du cadre de l'étude .....	28
Tableau III Présentations des processus de déclaration d'une SUSAR aux autorités compétentes .....	31
Tableau IV Présentations de la notification d'une SUSAR aux comités d'éthique .....	35
Tableau V DSUR Récapitulatif des soumissions aux autorités compétentes .....	38
Tableau VI DSUR Récapitulatif des soumissions aux comités d'éthiques .....	40
Tableau VII Système documentaire des essais cliniques.....	50

# Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>I. <u>L'ORGANISATION DES ESSAIS CLINIQUES.....</u></b>	<b>5</b>
<b>A. LE CADRE REGLEMENTAIRE DE LA RECHERCHE CLINIQUE .....</b>	<b>5</b>
1. À L'ECHELON INTERNATIONAL .....	5
2. A L'ECHELON EUROPEEN .....	7
3. A L'ECHELON NATIONAL .....	7
<b>B. LE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT .....</b>	<b>9</b>
1. L'ETAPE DE RECHERCHE ET LES ETUDES PRECLINIQUES (NON CLINIQUES).....	9
2. LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE (14) (15) .....	10
<b>C. LES INTERVENANTS DES ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>11</b>
1. LE PROMOTEUR .....	11
2. L'INVESTIGATEUR.....	11
3. LES ASSISTANTS DE RECHERCHE CLINIQUE (ARC) .....	12
4. LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE BIOMEDICALE .....	12
5. LES COMITES D'ETHIQUE.....	12
6. L'AUTORITE COMPETENTE NATIONALE .....	13
<b>II. <u>LA PHARMACOVIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES.....</u></b>	<b>14</b>
<b>A. LA REGLEMENTATION .....</b>	<b>14</b>
1. EUROPEENNE : DIRECTIVE 2001/20/CE ET INDICATION DETAILLEE CT-3.....	14
2. LES SPECIFICITES EN FRANCE .....	18
<b>B. EUDRAVIGILANCE .....</b>	<b>19</b>
1. XML E2B (R2) (19) .....	20
2. LE CODAGE MEDRA .....	21
3. LE FORMAT CIOMS-I (20).....	21
<b>C. LA PHARMACOVIGILANCE EN PRATIQUE DANS LES ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>22</b>
1. GESTION DES EVIG .....	22
2. EXEMPLE PRATIQUE DE GESTION D'UNE SUSAR.....	26
3. EXEMPLE PRATIQUE DE GESTION D'UN DSUR.....	36
<b>III. <u>L'EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION : LE REGLEMENT UE N°536-2014 .....</u></b>	<b>41</b>
<b>A. LES RAISONS D'UNE NOUVELLE REGLEMENTATION.....</b>	<b>41</b>
<b>B. LES OBJECTIFS DE LA NOUVELLE REGLEMENTATION .....</b>	<b>42</b>
<b>C. LES PRINCIPAUX CHANGEMENTS POUR LA PHARMACOVIGILANCE .....</b>	<b>42</b>
1. ARTICLE 40 : BASE DE DONNEES ELECTRONIQUE POUR LES NOTIFICATIONS DE SECURITE .....	42
2. ARTICLE 41 : NOTIFICATION PAR L'INVESTIGATEUR DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES AU PROMOTEUR.....	42
3. ARTICLE 42 : NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR A L'AGENCE DES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES ET INATTENDUS.....	43

4.	ARTICLE 43 : RAPPORT ANNUEL DU PROMOTEUR A L'INTENTION DE L'AGENCE.....	43
5.	ARTICLE 44 : ÉVALUATION PAR LES ÉTATS MEMBRES .....	43
6.	ARTICLE 45 ET ANNEXE III: ASPECTS TECHNIQUES .....	44
7.	ARTICLE 46 : NOTIFICATIONS CONCERNANT LES MEDICAMENTS AUXILIAIRES .....	44
<b>D.</b>	<b>ÉVALUATION DE L'IMPACT SUR LA PHARMACOVIGILANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>44</b>
<b>E.</b>	<b>IMPACT DE LA NOUVELLE REGLEMENTATION SUR LES ACTIVITES DE PHARMACOVIGILANCE : UN EXEMPLE PRATIQUE. ....</b>	<b>45</b>
1.	LES PROBLEMATIQUES DU CIRCUIT DES NOTIFICATIONS DE SECURITE AVEC LA DIRECTIVE 2001/20/EC (SUSAR ET DSUR).....	45
2.	LES SOLUTIONS APORTEES PAR LE REGLEMENT EUROPEEN N°536/2014 .....	46
<b>F.</b>	<b>LE CHANGE CONTROL .....</b>	<b>47</b>
1.	PRESENTATION DU PROCESSUS DE « CHANGE CONTROL » ET SON APPLICATION AUX REGLEMENTS.....	47
2.	LE CHANGE CONTROL APPLIQUE AU REGLEMENT LE REGLEMENT UE N°536-2014.....	49
	<b><u>CONCLUSION .....</u></b>	<b><u>52</u></b>

## Introduction

L'organisation mondiale de la santé définit la pharmacovigilance comme la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament (1). Lorsqu'un médicament a une autorisation de mise sur le marché (AMM), la pharmacovigilance assure la collecte et l'enregistrement des réactions indésirables liées à ce médicament. Ceci permet de prévenir les effets nocifs des réactions indésirables chez l'Homme résultant de l'utilisation de médicaments. Au moment de la mise sur le marché, nous disposons uniquement des données des essais cliniques et celles-ci ne permettent pas d'avoir une vue complète sur la tolérance. En effet, lors d'un essai clinique, le nombre de patients est limité et les patients sont sélectionnés avec des critères très précis. Aussi, la durée des traitements est brève et les patients sont surveillés de près par le corps médical. Tous ces éléments font que les événements rares ne surviennent pas toujours pendant les essais cliniques. La pharmacovigilance post AMM permet d'apprécier la tolérance d'un médicament sur une population large dans des conditions réelles d'utilisation. C'est donc une activité essentielle permettant de contribuer à la protection des patients et à la santé publique.

Cette brève présentation de la pharmacovigilance pourrait nous amener à penser que c'est une activité cantonnée uniquement aux produits ayant obtenu une AMM mais ce n'est pas le cas ; la pharmacovigilance s'exerce dès le début d'un essai clinique.

Au cours du temps, la définition des essais cliniques s'est étoffée et précisée à travers de nombreux textes de loi. Aujourd'hui la directive 2001/20/EC définit un essai clinique comme « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité» (2).

En fonction du statut du médicament, la pharmacovigilance ne suit pas la même réglementation. En Europe, c'est la directive 2001/20/EC qui est le texte de référence pour la pharmacovigilance des essais cliniques ; une mise à jour de la réglementation va cependant être mise en place : le nouveau Règlement Européen n°536/2014 va remplacer la Directive Européenne n°2001/20/CE en 2019. Il a pour but d'assurer un plus haut niveau d'harmonisation des règles de conduite des essais cliniques dans l'Union Européenne (UE).

Dans un premier temps, nous présenterons une vision globale des essais cliniques en abordant la réglementation qui les encadre et leur organisation. Dans un second temps, nous définirons le rôle de la pharmacovigilance dans les essais cliniques avec son contexte réglementaire. Enfin, nous analyserons les changements qu'apporte le nouveau règlement en termes de pharmacovigilance ainsi que l'impact qu'il pourrait avoir.

# I. L'organisation des essais cliniques

## A. Le cadre réglementaire de la recherche clinique

Avant tout, il semble essentiel de poser le cadre réglementaire des essais cliniques. Nous allons l'aborder à travers trois niveaux : international, européen et français.

### 1. À l'échelon international

#### a. *Le code de Nuremberg (3)*

Le code de Nuremberg constitue le premier texte à portée internationale sur la recherche portant sur des sujets humains. Il fut élaboré dans le cadre du procès de Nuremberg de 1947 intenté contre les médecins ayant dirigé des expériences sur les détenus des camps de concentration. Il est considéré comme le texte le plus important dans l'histoire de la recherche médicale (4) et a permis de fixer les principes fondamentaux d'éthique à la recherche biomédicale :

- le consentement volontaire du sujet humain est essentiel ;
- l'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens (elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité) ;
- la recherche doit être basée sur les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux et sur les connaissances relatives à la genèse de la maladie ;
- toute souffrance et/ou dommage physique et mental non nécessaires doivent être évités ;
- une recherche clinique ne doit pas être conduite s'il y a une raison a priori de croire qu'il y a un risque de mort ou d'invalidité sauf si les investigateurs expérimentent sur eux-mêmes ;
- les risques encourus ne doivent jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée ;
- les dispositions nécessaires doivent être prises pour écarter toute éventualité susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort ;
- les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées ;
- le sujet est libre de faire interrompre l'expérience ;
- les scientifiques en charge de la recherche doivent interrompre l'expérience à tout moment s'il y a un risque de blessure, d'invalidité ou de mort pour les sujets.

### *b. La déclaration d'Helsinki (5)*

La déclaration d'Helsinki a été rédigée par l'Association Médicale Mondiale en 1964 comme un énoncé de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux participants à la recherche médicale sur des êtres humains. On peut la voir comme une prolongation du code de Nuremberg. C'est un texte de référence à l'échelle mondiale en termes d'éthique médicale mais qui n'a cependant pas de valeur juridique. Différentes révisions de la déclaration ont eu lieu, la dernière révision datant d'octobre 2013. La déclaration d'Helsinki est un texte fondateur pour les recherches médicales sur les sujets humains et a inspiré de nombreux textes de loi comme la loi Huriet-Sérusclat en France, les bonnes pratiques cliniques ou les directives européennes sur les essais cliniques (6).

### *c. Les bonnes pratiques cliniques (BPC)*

La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain. Il est important de noter que l'ICH n'est pas une agence réglementaire. Il s'agit d'un projet international unique dont le but est de discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement d'un produit.

Il a pour objectif de développer des règles communes au niveau de trois régions dans le monde : l'Union européenne, le Japon et les États-Unis d'Amérique. Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant rang d'observateurs comme les pays de l'Association Européenne de Libre Échange (l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse), le Canada et l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les recommandations éditées par l'ICH sont suivies dans la plus grande majorité des pays puisqu'il s'agit dans de nombreux cas des seules recommandations existantes et qu'elles assurent la qualité de l'essai clinique (7). Elles permettent d'établir des standards harmonisés sur la qualité, la sécurité, l'efficacité et la fabrication d'un médicament.

C'est dans ce cadre que les BPC ont été établies en 1996. Ce guide contribue à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à l'essai, à la crédibilité (l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier) ainsi que la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats des essais cliniques. Les BPC sont destinées aux promoteurs, aux investigateurs et à toute personne appelée à collaborer à des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

## 2. A l'échelon européen

Dans le but d'harmoniser la législation entre les états membres de l'UE, plusieurs directives ont été mises en place.

### a. La directive 2001/20/CE (2)

Elle est applicable depuis le 1<sup>er</sup> mai 2004 et son objectif est de donner un cadre légal au niveau européen pour la recherche clinique. La directive est une transcription des BPC dans la loi et vise à harmoniser les pratiques entre les états membres. Elle s'applique aux études interventionnelles nationales et internationales pour les médicaments chimiques, biologiques et homéopathiques.

Les grands principes de la directive sont les suivants :

- améliorer la protection des patients ;
- harmoniser les procédures et les délais d'approbation des essais cliniques entre autorités de santé des états membres ;
- faciliter l'échange d'informations entre les états membres avec la mise en place d'outils adaptés comme le numéro EudraCt (*European Clinical Trials Database*) et la base EVCTM (*Eudravigilance Clinical Trials Module*) ;
- faciliter la circulation des médicaments dans l'UE ;
- harmoniser les notifications et déclarations des événements et effets indésirables.

### b. Directive 2005/28/CE (8)

Cette directive a été émise le 08 avril 2005. Elle érige les principes et les lignes directrices relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques concernant les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les prérequis en termes de fabrication ou d'importation de ces médicaments. Cette directive énonce également :

- les lignes directrices relatives à la documentation des essais cliniques, leur archivage ainsi que les procédures d'inspection et les qualifications requises des inspecteurs ;
- les responsabilités du promoteur ;
- l'importance de la brochure de l'investigateur ;
- les exigences requises concernant l'autorisation de fabrication ou d'importation des médicaments expérimentaux ;
- les modalités de sauvegarde du dossier permanent de l'essai.

## 3. A l'échelon national

En UE, la recherche clinique est encadrée par des directives. Les directives sont des actes législatifs qui fixent des objectifs à tous les pays de l'UE. Chaque pays est donc libre d'élaborer

ses propres mesures pour les atteindre (9). Les directives sont donc transposées en droit national.

#### *a. La loi Huriet-Sérusclat (10)*

La loi Huriet-Sérusclat est une transposition de la déclaration d'Helsinki dans le droit français. Datant de 1988, son principal objectif est la protection des personnes se prêtant à la recherche.

Toujours dans l'optique de protéger les participants à la recherche, elle oblige les médecins à fournir aux sujets toutes les informations nécessaires avant le début d'une étude et obtenir leur consentement écrit. De plus, elle exige la mise en place des comités consultatifs pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale, qui sont devenus depuis les Comités de Protection des Personnes. Enfin le promoteur à l'obligation de contracter une assurance spécifique et de déclarer à l'Agence du Médicament l'intention de la recherche.

#### *b. La loi de santé publique du 9 août 2004 (11)*

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique est une transposition de la directive 2001/20/CE (et implicitement des BPC). Elle a pour objectif de revoir en profondeur la loi « Huriet-Sérusclat ». Elle introduit notamment la notion d'évaluation de la balance bénéfices/risques. Une recherche biomédicale ne peut d'ailleurs être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes et de l'Agence du médicament. Par ailleurs, certaines populations font l'objet de protection renforcée comme par exemple les femmes enceintes et allaitant, les patients mineurs ou les personnes hospitalisées sans consentement.

La loi distingue deux types de recherche :

- les recherches interventionnelles constituées des recherches biomédicales et des recherches visant à évaluer les soins courants ;
- les recherches non interventionnelles pour lesquelles la stratégie thérapeutique n'est pas définie à l'avance par un protocole, et relève de la pratique courante. Les recherches non interventionnelles ainsi que les recherches évaluant les soins courants qui ne portent pas sur des médicaments ne font pas partie du champ d'application de la loi.

#### *c. La loi Jardé (12)*

La loi Jardé a pour objectif de définir un cadre unique pour les recherches impliquant la personne humaine. Elle a été adoptée le 26 janvier 2012 et est paru au Journal Officiel le 6 mars 2012. Le décret d'application a été émis le 16 novembre 2016.

Le texte distingue trois catégories de recherche et donne un cadre réglementaire bien différencié, essentiellement en fonction du niveau de risque encouru par les personnes :

- Catégorie 1 : Les recherches interventionnelles, comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle
- Catégorie 2 : Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- Catégorie 3 : Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte. Tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et les produits sont administrés en accord avec les pratiques courantes.

Pour les trois catégories de recherche, l'avis d'un comité de protection des personnes est nécessaire ; ainsi pour la catégorie 1, le consentement doit être écrit, pour la catégorie 2 le consentement peut être oral et enfin pour la catégorie 3 une déclaration de non-opposition suffit. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) intervient uniquement dans les recherches de catégories 1 pour donner son autorisation. Pour les catégories 2 et 3, l'ANSM doit être informé.

## B. Le développement d'un médicament

Le développement d'une nouvelle molécule est long et coûteux. Il faudra compter en moyenne une douzaine d'années et plus d'un milliard d'euros pour qu'un nouveau médicament soit commercialisé (13). Nous allons aborder dans cette partie, les différentes étapes du développement d'un médicament, de la phase de recherche à la commercialisation.

### 1. L'étape de recherche et les études précliniques (non cliniques)

L'étape de recherche couvre la découverte, la sélection de la cible thérapeutique et la génération de tête de séries pour trouver une molécule qui interagira avec la cible. A la fin de cette étape les molécules identifiées peuvent être testées lors des études précliniques (14).

Les études précliniques permettent d'apporter les premières données sur le comportement d'une molécule dans des cellules mises en culture et au sein d'organismes animaux vivants. Lors de son évaluation préclinique, la molécule d'intérêt est testée sur trois espèces différentes, dont un rongeur. Les données étudiées sont d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique. Toutes ces données sont indispensables pour constituer le dossier de demande de commercialisation. Aussi les études précliniques permettent

d'estimer la première dose à administrer chez l'Homme, à partir de la dose sans effet toxique chez l'animal (15).

## 2. Le développement clinique (14) (15)

### *a. Phase I*

L'étude de phase I correspond à la première administration chez l'Homme. Elle vise à évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et les possibles conséquences toxicologiques de la molécule. L'étude de phase I permet de déterminer la dose maximale tolérée et le schéma d'administration utilisable pour les prochaines phases chez l'Homme.

### *b. Phase II*

Les études de phase II ont pour objectif de préciser l'efficacité et la sécurité du produit dans des conditions précises. Elles sont habituellement conduites sur des populations sélectionnées, limitées et homogènes.

L'étude de phase II est décomposée en deux :

- La phase IIa dure 18 mois à 2 ans : Elle vise à déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes. Elle se déroule chez un petit nombre de volontaires, le plus souvent sains, avec une exposition courte à la molécule.
- La phase IIb dure 18 mois à 2 ans : Son objectif est de prouver l'efficacité thérapeutique de la molécule. Elle se déroule chez un petit nombre de volontaires malades homogènes et l'exposition au médicament est courte.

### *c. Phase III*

La phase III est la phase finale avant la mise sur le marché. Elle compare l'efficacité du nouveau traitement par rapport au traitement de référence ou à un placebo. Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients et dure plusieurs années, ainsi l'état de santé des patients peut être suivi. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité et de la balance bénéfice/risque du médicament testé. Les essais de phase III permettent également d'identifier les risques potentiels du nouveau médicament.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement. Elle permet d'ajuster la posologie en fonction et de tester différentes formulations.

#### *d. Phase IV*

Pour finir, les études de phase IV ou essais de surveillance post-commercialisation, sont menées après qu'un médicament ait été approuvé pour la vente au consommateur. Elles visent à mesurer l'efficacité dans les conditions réelles d'utilisation et évaluer les pratiques. Elles permettent aussi de suivre l'utilisation du médicament à long terme dans des conditions réelles d'utilisation afin de détecter des effets indésirables rares, des complications tardives ou encore des biais de prescription.

### C. Les intervenants des essais cliniques

#### 1. Le promoteur

La loi de santé publique du 9 août 2004 définit le promoteur comme la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain et qui en assure la gestion et le financement (11).

Le promoteur a les responsabilités suivantes :

- Il s'assure que les BPC sont respectées
- Il met en place un système qualité propice au bon déroulement de l'essai.
- Il est responsable de la sécurité des personnes participant à la recherche. Il doit notamment souscrire une assurance responsabilité civile pour couvrir les possibles conséquences dommageables de la recherche. Il transmet aux investigateurs toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes
- Il a la responsabilité du protocole de recherche
- Il échange avec le Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'ANSM et leur soumet le projet de recherche pour avis.
- Il transmet les informations de sécurité du médicament expérimental
- Il est responsable du traitement des données et de leur archivage.

#### 2. L'investigateur

C'est la (ou les) personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu (11). Le lieu de la recherche est appelé site. L'investigateur doit pouvoir justifier de sa capacité à recruter des participants dans les délais prévus, disposer de suffisamment de temps, de personnels qualifiés en nombre suffisant et de conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche.

L'investigateur est responsable de (7):

- la formation du personnel qui sera impliqué dans la recherche
- s'assurer que l'étude se déroule dans le respect du protocole et des BPC.
- la prise en charge des participants à la recherche. Il les recrute, recueille le consentement, les encadre et les informe. Il est aussi responsable du recueil des données patients et de leur confidentialité.
- la gestion des médicaments expérimentaux sur son site

### 3. Les assistants de recherche clinique (ARC)

Ils assurent en particulier la liaison entre l'investigateur et le promoteur. Elles veillent à la bonne tenue des dossiers de l'étude pour garantir la qualité des données recueillies. Les ARC doivent veiller au respect des BPC auprès des investigateurs.

### 4. Les personnes se prêtant à la recherche biomédicale

Elles peuvent être saines ou malades. Il est indispensable qu'elles soient bien informées des tenants et aboutissants de l'essai auquel elles participent. Avant la signature du consentement, les personnes se prêtant à la recherche sont recrutées via différents canaux comme la publicité, les associations patients ou des sites web spécialisés dans le recrutements pour les essais cliniques. Une fois recrutés, les patients sont sélectionnés ou non pour participer à l'étude. Cette sélection passe par les critères d'inclusion et d'exclusion qui sont spécifiques à chaque étude, il peut s'agir par exemple de l'âge, du sexe ou encore des caractéristiques de la maladie du participant (16).

### 5. Les Comités d'éthique

Ce sont des organismes indépendants composés de professionnels de la santé et de membres non médecins. Ils sont chargés de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé (2).

En France, ils correspondent au comité de protection des personnes (CPP). Les CPP sont agréés par le Ministre chargé de la santé pour une durée de 6 ans et ont une compétence régionale. Ils sont constitués de 14 personnes appartenant à deux collèges (17):

- Premier collège (titulaire) :
  - o des personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale (médecins notamment pédiatres, psychiatres) et des personnes qualifiées en biostatistique ou épidémiologie ;

- des médecins généralistes ;
- des pharmaciens hospitaliers ;
- des infirmier(e)s.
- Deuxième collège (suppléant) :
  - des personnes qualifiées en matière éthique ;
  - des psychologues ;
  - des travailleurs sociaux ;
  - des personnes qualifiées en matière juridique ;
  - des représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

## 6. L'autorité compétente nationale

Elle est chargée de l'évaluation scientifique des dossiers d'essais cliniques. Elle étudie notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés dans le but d'assurer la sécurité des participants. Elle évalue les dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique et d'autorisation de modifications substantielles et les informations de sécurité du produit expérimental susceptibles de porter atteinte à la sécurité des participants. L'autorisation de l'autorité compétente est obligatoire pour pouvoir démarrer un essai clinique, ainsi que pour mettre en place des modifications substantielles à la recherche sur les aspects relevant de sa compétence (2).

## II. La pharmacovigilance des essais cliniques

La pharmacovigilance correspond à la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments, et constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments.

En fonction du statut du médicament, la réglementation diffère complètement. Nous allons donc dans un premier temps présenter le cadre réglementaire de la pharmacovigilance dans les essais cliniques en Europe puis en France.

### A. La réglementation

#### 1. Européenne : Directive 2001/20/CE et indication détaillée CT-3

En Europe la pharmacovigilance des essais cliniques est réglementée par la directive 2001/20/CE relative à «l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques des médicaments à usage humain». L'indication détaillée CT-3 publié en 2011 est un texte complémentaire à la directive. Elle concerne l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les évènements/effets indésirables.

##### a. Définitions

La directive définit les termes clés pour la gestion de la vigilance des essais cliniques comme l'événement indésirable, l'effet indésirable, l'événement/effet indésirable grave et l'effet indésirable inattendu.

**Événement indésirable** : Toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement.

**Effet indésirable** : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée.

**Événement indésirable grave (EvIG) ou effet indésirable grave** : événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

**Effet indésirable inattendu** : effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit. Pour les médicaments expérimentaux qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, c'est la brochure investigateur qui constitue le document d'information de référence sur la sécurité. La brochure investigateur est une compilation de données cliniques et non cliniques sur les produits de recherche, pouvant servir à l'étude de ceux-ci sur des sujets humains. Elle contient notamment une partie sur les effets indésirables attendus (7). Pour les médicaments expérimentaux qui ont une autorisation de mise sur le marché, le résumé des caractéristiques du produit constitue le document d'informations de référence.

La figure 1 présente une hiérarchie des manifestations nocive que peut rencontrer un participant à la recherche clinique.

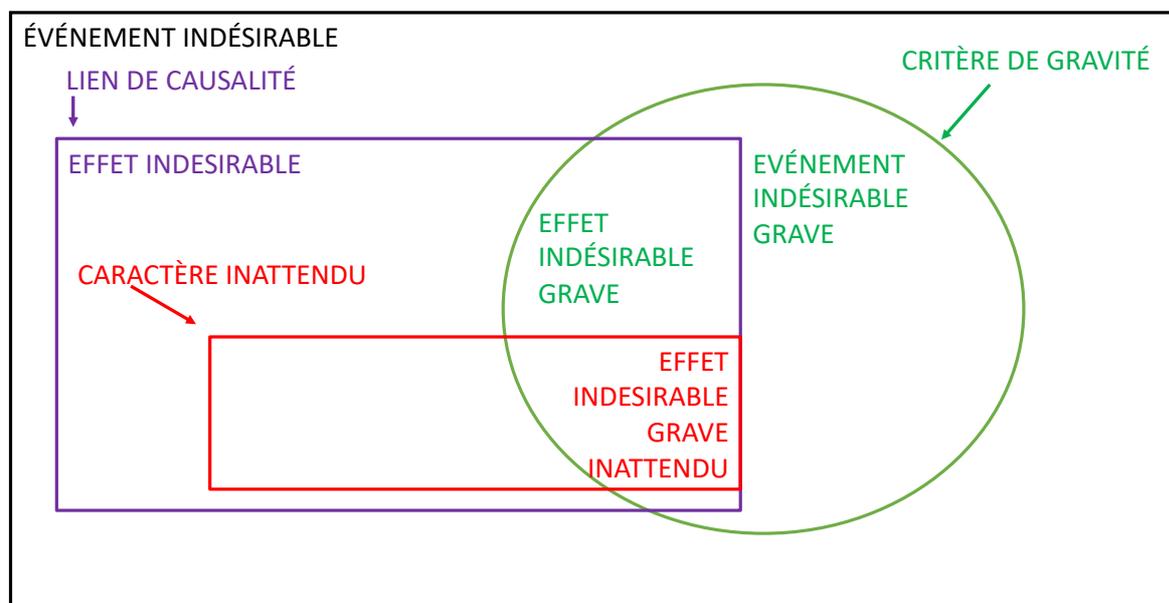


Figure 1 Les différentes manifestations nocives rencontrées lors de la recherche clinique. La figure présente les liens entre les manifestations nocifs rencontrées dans les essais cliniques en partant du terme le plus large « événement indésirable » pour aller au terme le plus spécifique « effet indésirable grave inattendu ».

Les suspicions d'effets indésirables graves inattendus sont les effets qui requièrent la plus grande attention de la part du promoteur. Ils sont appelés SUSAR pour « *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction* ».

#### *b. Responsabilité des différents acteurs*

La directive définit les responsabilités de l'investigateur, du promoteur et des autorités nationales compétentes en matière de suivi et d'établissement de rapport de sécurité. Le tableau I présente un résumé des obligations des trois acteurs.

Tableau I Responsabilités des acteurs des essais cliniques en matière de vigilance selon la directive 2001/20/CE

INVESTIGATEUR	PROMOTEUR	AUTORITÉS NATIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Notification au promoteur de rapports sur les événements indésirables graves.</li> <li>⇒ Présentation au promoteur de rapports sur certains événements indésirables bénins et/ou résultats d'analyses anormaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Enregistrement des événements indésirables transmis par l'investigateur</li> <li>⇒ Notification des SUSARs* à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique</li> <li>⇒ Information des investigateurs</li> <li>⇒ Établissement d'un rapport annuel de sécurité pour l'autorité nationale compétente et le comité d'éthique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Elles s'assurent que les SUSARs* d'un médicament expérimental qui ont été portées à leurs connaissances sont enregistrées dans la base de données Eudravigilance</li> </ul>

\* SUSAR pour « Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction »

### Responsabilités de l'investigateur

Pour les EvIG, l'investigateur doit les notifier immédiatement au promoteur, c'est à dire dans un délai très court qui ne doit pas dépasser les 24 heures. Ce délai court permet au promoteur de prendre le plus rapidement possible les mesures nécessaires pour traiter un nouveau risque potentiel. Si le protocole ou la brochure investigateur mentionne qu'un EvIG spécifique ne doit pas être notifié, l'investigateur est exempt de son obligation. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés, ils permettent au promoteur de déterminer si un EvIG nécessite une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'essai clinique. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code.

En cas de décès notifié d'un participant, l'investigateur communique au promoteur et au comité d'éthique tous les renseignements complémentaires demandés.

Pour les événements indésirables non graves et les résultats anormaux d'analyses, l'investigateur n'a pas l'obligation de les notifier aux promoteurs sauf si le protocole précise le contraire. Dans ce cas, les exigences de notification et les délais sont définis dans le protocole.

### Responsabilités du promoteur

Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit, s'ils en font la demande.

Une fois que le promoteur a reçu la notification d'un événement indésirable et qu'il l'identifie comme une SUSAR, il doit la notifier aux autorités compétentes des états membres concernés par l'essai clinique et au(x) comité(s) d'éthique. En fonction du critère de gravité de l'effet, le promoteur aura des délais différents.

Pour une SUSAR ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort du participant, la notification doit être faite dans un délai maximum de 7 jours (à compter du moment où le promoteur a connaissance du cas). Les informations pertinentes sur les suites de l'événement sont ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.

Les autres SUSARs (hospitalisation/prolongation d'hospitalisation, provoquant un handicap ou une incapacité importante ou durable ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale) sont notifiées aux autorités compétentes concernées, ainsi qu'au comité d'éthique concerné au plus tard dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois. Le promoteur doit aussi informer les autres investigateurs des SUSARs.

Pour qu'une SUSAR puisse être transmise, les informations minimales suivantes sont nécessaires :

- un numéro EudraCT valide ;
- un numéro d'étude du promoteur ;
- un code de participant ;
- un rapporteur identifiable ;
- une évaluation de causalité ;
- une réaction ;
- un médicament suspect.

La notification à l'autorité nationale compétente lui permet d'évaluer, au regard des différentes SUSARs enregistrées, si un médicament expérimental présente un risque inconnu pour le participant et de prendre des mesures pour protéger la sécurité des participants.

Le promoteur doit fournir une fois par an et pendant toute la durée de l'essai clinique, une liste des suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants. Ce rapport correspond au « *Development Safety Update Report* » ou DSUR. Ces documents doivent être adressés aux états membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit et au comité d'éthique.

## Responsabilités des États membres :

Les états membres doivent quant à eux, s'assurer que toutes les SUSARs d'un médicament expérimental qui ont été portées à leur connaissance sont enregistrées dans la base de données Eudravigilance.

### 2. Les spécificités en France

En France, les SUSARs doivent être directement déclarées à l'ANSM et ne passent pas par Eudravigilance. Le promoteur peut avoir également dans certain cas une obligation de déclaration immédiate c'est à dire sans délai dans les trois situations suivantes :

- essais menés chez des patients ;
- essais menés chez des volontaires sains ;
- faits nouveaux et mesures urgentes de sécurité.

#### *a. Essais menés chez des patients volontaires malades (VM)*

Pour les SUSARs survenues en France et en dehors du territoire national, en plus de la déclaration faite à Eudravigilance, le promoteur doit faire une déclaration à l'ANSM. Pour cette déclaration, des délais spécifiques peuvent s'appliquer. Pour les SUSARs entraînant un décès ou mettant en danger de la vie d'un patient, le promoteur doit effectuer une déclaration immédiate, accompagnée d'un rapport de suivi dans les 8 jours. Pour les autres SUSARs, le délai est le même que dans la directive 2001/20/EC, c'est à dire au plus tard 15 jours après réception de l'information initiale. Pour effectuer sa notification, le promoteur envoie la fiche CIOMS-I de la SUSAR à une adresse mail dédiée à la déclaration des SUSARs.

#### *e. Essais menés chez des volontaires sains (VS)*

Chez le volontaire sain, les SUSARs et les EvIG survenant en France, doivent être déclarés à l'ANSM sans délai, dans les 24 heures suivant la réception de l'information initiale. Le format et le moyen de déclaration sont les mêmes que pour les SUSARs.

#### *f. Les faits nouveaux et les mesures urgentes de sécurité*

L'ANSM définit comme fait nouveau toute nouvelle donnée pouvant conduire :

- à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la recherche ou du produit/objet de la recherche ;
- à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche ;
- à suspendre, interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

Pour les essais chez le volontaire sain et la première administration chez l'Homme, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau.

Pour tout fait nouveau survenant dans le cas d'un essai de première administration ou utilisation d'un médicament expérimental chez le volontaire sain, le promoteur doit :

- suspendre l'administration ou l'utilisation du médicament expérimental chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives ;
- prendre des mesures de sécurité urgentes appropriées ;
- informer sans délai l'ANSM, le CPP et l'Agence Régionale de Santé (responsable du pilotage de la politique de santé publique en région) du fait nouveau et le cas échéant, des mesures prises.

La déclaration doit être faite sans délai avec informations complémentaires pertinentes dans les 8 jours. Elle se fait à l'ANSM via une adresse mail spécifique, pour le CPP ou l'ARS, cela dépend des exigences des entités. Le format de la déclaration est un message libre, mais il doit contenir les informations suivantes

- n° EudraCT ;
- titre de l'essai ;
- n° code du protocole ;
- résumé du fait nouveau et des mesures urgentes de sécurité mises en œuvre le cas échéant ;
- toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau.

Que ce soit dans la réglementation française ou européenne, la communication des SUSARs aux acteurs de la recherche clinique a une place centrale. En plus d'informer les autorités compétentes, les comités d'éthique et les investigateurs, elle permet de collecter les informations de sécurité d'un produit expérimental afin d'élaborer son profil de sécurité, d'évaluer les risques liés à son utilisation et de prendre les mesures nécessaires pour protéger la sécurité des patients. Pour faciliter les échanges d'informations, l'Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency, EMA*) a mis en place une base de données adaptée aux notifications des SUSARs, c'est la base de données Eudravigilance.

## B. Eudravigilance

Eudravigilance est un système de gestion et d'analyse des informations sur les effets indésirables suspectés de médicaments autorisés ou en cours d'étude dans l'espace

économique européen<sup>1</sup> (EEE). Le système est composé de plusieurs applications avec chacune leur fonction propre. Nous aborderons uniquement les fonctions utilisées dans la recherche clinique.

La base de données Eudravigilance est subdivisée en deux modules. Le premier module se nomme *Eudravigilance Post-Autorisation Module* (EVPM), il reçoit et stocke les cas de pharmacovigilance impliquant les médicaments autorisés dans l'espace économique européen. Le second module appelé *Eudravigilance Clinical Trials Module* (EVCTM), a pour objectif la collecte et le stockage des SUSARs.

Pour soumettre les SUSARs à l'EMA, le promoteur a le choix entre deux portes d'accès :

- l'Eudravigilance gateway . Il est accessible par les autorités de santé des pays de l'EEE, les titulaires d'AMM et les promoteurs d'essai clinique. Cette option est destinée aux organisations disposant de bases de données importantes ;
- l'*Eudravigilance WEB reporting application* (EVWEB). Il fournit l'outil nécessaire pour permettre aux petites et moyennes entreprises de transmettre électroniquement des rapports sécurisés à l'EMA et à toutes les autorités compétentes de l'EEE.

Les SUSARs sont soumises électroniquement via l'EVWEB ou l'*Eudravigilance gateway* sous forme de fichier XML « *Extensible Markup Language* » au format ICH E2B (R2)(18).

#### 1. XML E2B (R2) (19)

L'ICH a choisi d'adopter le format XML pour l'*Individual Case Safety Report* (ICSR), car il est adapté aux échanges internationaux d'information, c'est un format non propriétaire qui peut être utilisé pour stocker et partager des informations électroniquement sur plusieurs plateformes.

Pour permettre un échange des SUSARs au niveau international, il fallait mettre en place un système d'échange standardisé d'informations électroniques permettant d'échanger tout type de données. C'est de ce postulat qu'est né le format E2B (R2). Ce format permet d'intégrer toutes les informations pertinentes pour évaluer une SUSAR.

---

<sup>1</sup> Espace Économique Européen :Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède, Islande, Liechtenstein, Norvège.

La transmission électronique implique de structurer les données que l'on transmet, ce qui implique d'utiliser un vocabulaire commun à toutes les personnes échangeant des rapports de sécurité : c'est pourquoi, une SUSAR doit être codée avec MedDRA.

## 2. Le codage MedDRA

Le codage médical se fait grâce au dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) conformément aux recommandations internationales (guidelines ICH M1 (19)). MedDRA est un dictionnaire international, existant en plusieurs langues et permettant une communication standardisée entre les différents acteurs intervenant des essais cliniques. Il permet de coder un grand nombre de données médicales comme :

- les signes et des symptômes des maladies ;
- les diagnostics ;
- les indications thérapeutiques ;
- les investigations complémentaires ;
- les procédures médicales et chirurgicales ;
- les antécédents médicaux chirurgicaux .

Ainsi il réduit la variabilité lors de l'entrée des données et augmente la spécificité lors de l'analyse.

Les termes sont classés selon une hiérarchie précise incluant plusieurs niveaux :

- *System Organ Class (SOC)* ;
- *High Level Group Term (HLGT)*;
- *High Level Term (HLT)* ;
- *Preferred Term (PT)* ;
- *Lowest Level Term (LLT)*.

Le format XML n'est pas utilisé pour toutes les transmissions. Un autre format est utilisé dans ces cas, c'est le format CIOMS-I.

## 3. Le format CIOMS-I (20)

En 1986, le CIOMS « *Council for International Organizations of Medical Sciences* » a créé son premier groupe de travail sur la pharmacovigilance, il avait pour but d'explorer les moyens de coordonner et de normaliser le signalement international des événements indésirables par les fabricants de produits pharmaceutiques aux autorités de réglementation. Au début, son programme de travail se limitait à la déclaration des réactions indésirables aux médicaments avec AMM. Le groupe de travail a mis au point un formulaire de déclaration qui définissait pour la première fois la norme minimale de déclaration. C'est le formulaire CIOMS-I qui est

maintenant utilisé à travers le monde que ce soit pendant les essais cliniques ou en post marketing.

Le cadre réglementaire de la pharmacovigilance des essais cliniques étant défini, nous allons pouvoir aborder maintenant, les différentes activités de pharmacovigilance en termes d'essai clinique.

### C. La pharmacovigilance en pratique dans les essais cliniques

Dans les essais cliniques, la mission première d'un pôle pharmacovigilance est la gestion des EvIG, cependant il peut aussi être amené à rédiger les DSURs. Le DSUR est un rapport annuel pour tous les régulateurs dont le format, le contenu et la périodicité sont standardisés. Il présente toutes les données de sécurité concernant un médicament expérimental. Cette revue comprend les données de toutes les études en cours. Un unique DSUR est préparé pour toutes les posologies et concentrations du médicament expérimental et ce, indépendamment des indications et des populations étudiées. D'après la guideline publiée par l'EMA (21), le DSUR a quatre objectifs principaux. Tout d'abord, il permet de vérifier la cohérence entre les données de sécurité obtenues au cours de la période de référence et celles déjà connues. Il discute aussi les questions de sécurité émergentes qui peuvent avoir un impact sur la protection des participants à l'étude. Le DSUR présente les risques identifiés et potentiels actuels ainsi que leur gestion. Enfin, il fournit une mise à jour du statut de l'étude et des résultats.

#### 1. Gestion des EvIG

Dans cette partie, nous allons aborder la gestion des EvIG. Dans un premier temps, nous décrirons chaque étape du processus de gestion d'un EvIG et dans un second temps, nous présenterons un cas pratique d'un EvIG, de sa réception à sa soumission. La figure 2 présente les différentes étapes de la gestion d'un EvIG.

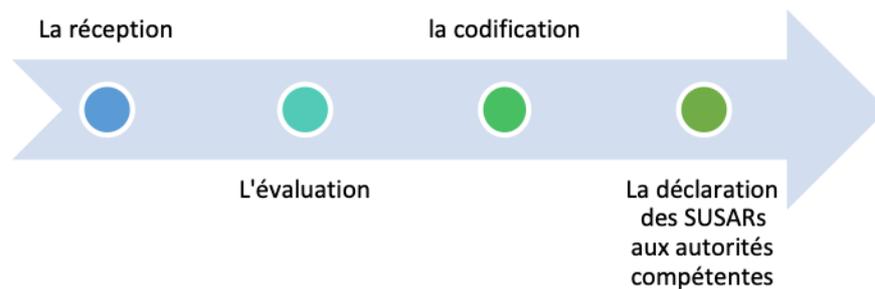


Figure 2 Les étapes pour gérer un EvIG

### a. La réception

Nous avons vu précédemment que les investigateurs doivent transmettre au promoteur tous les EvIG dans les 24h de la prise de la connaissance de ces événements. Cette notification contient le numéro de code du patient et des rapports écrits permettant au promoteur d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'essai. Cependant, la directive ne prévoit pas de format particulier pour cette transmission.

Pour une analyse pertinente de l'EvIG par le promoteur, la chronologie de l'EvIG est une des informations qui doit être scrupuleusement détaillée. Il est d'usage d'avoir dans le rapport la date de début et de fin de l'EvIG ainsi que l'évolution de l'EvIG chez le participant/patient. Six situations sont communément utilisées pour décrire l'évolution de l'état d'un patient/participant :

- il peut être complètement rétabli et retourné à son état de santé initial, avant la survenance de l'EvIG ;
- il peut y avoir une amélioration de l'état de santé du patient, il est alors en rétablissement ;
- l'EvIG peut être résolu mais le patient/participant présente des séquelles ;
- l'EvIG peut être toujours en cours ;
- l'évolution de l'EvIG au moment de la notification peut ne pas être connue ;
- l'EvIG a entraîné le décès du patient.

Un autre élément important dans la chronologie de l'EvIG est la séquence d'administration du produit de l'étude. Il s'agit de la date d'initiation et la date où le produit expérimental a été administré pour la dernière fois avant la survenance du l'EvIG. L'action prise avec le

médicament expérimental est aussi importante puisque qu'elle permet d'évaluer le dechallenge/rechallenge<sup>2</sup>.

L'évaluation de la sévérité, de la gravité et du lien de causalité par l'investigateur font aussi parties des informations essentielles permettant au promoteur d'évaluer l'EvIG.

Plusieurs méthodes existent pour évaluer la sévérité d'un EvIG. On peut par exemple citer la méthode CTCAE « *Common Terminology Criteria for Adverse Events* » utilisée dans les essais de cancérologie. L'échelle pour évaluer la sévérité d'un EvIG est décrite dans le protocole.

Pour la gravité, on retrouve ici les critères de la directive : un événement qui entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

Enfin, l'opinion de l'investigateur sur la relation de causalité entre l'EvIG et le produit de l'étude est essentielle puisqu'elle détermine si l'EvIG est une SUSAR ou non. Si l'investigateur évalue l'EvIG comme non relié au produit de l'étude, il doit en donner le rationnel. Il peut par exemple indiquer que l'événement est lié à une pathologie concomitante.

#### *b. Évaluation de l'EvIG*

A réception de la notification d'un EvIG, le pharmacovigilant (personne chargée des activités de pharmacovigilance par le promoteur) doit dans un premier temps, déterminer s'il s'agit d'un EvIG initial ou d'un « *Follow-up* ». Un EvIG initial correspond à un événement indésirable grave qui n'a pas encore été notifié par un investigateur. Un « *follow-up* » est une information supplémentaire pour un EvIG qui a déjà été notifié par l'investigateur.

Il est ensuite primordial de classer l'EvIG car les délais pour traiter l'événement peuvent différer. Il peut s'agir d'une SUSAR à rapporter sous 7 jours, d'une SUSAR à rapporter sous 15 jours ou d'un EvIG sans notification. Cette classification, effectuée au plus tôt, permet d'optimiser la gestion du cas en fonction des délais. Pour se faire, le pharmacovigilant évalue la gravité, le caractère attendu et la relation de causalité avec le produit de l'étude.

---

<sup>2</sup> Le dechallenge correspond à l'arrêt du médicament expérimental et le rechallenge à la réadministration.

La gravité de l'événement est déjà évaluée par l'investigateur, cependant le pharmacovigilant doit aussi réaliser une évaluation de ce critère. Il se base alors sur l'avis de l'investigateur mais aussi sur les autres informations rapportées.

Pour définir le caractère attendu de l'événement, le pharmacovigilant doit se baser sur le document d'information de référence sur la sécurité. Il y a alors deux possibilités :

- Pour les médicaments expérimentaux qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, c'est la BI qui constitue le document d'information de référence sur la sécurité ;
- Pour les médicaments expérimentaux qui ont une autorisation de mise sur le marché, le résumé des caractéristiques du produit constitue le document d'informations de référence.

Même si à réception d'un EvIG, l'évaluation de la causalité est déjà faite par l'investigateur, une seconde évaluation est réalisée. Dans celle-ci, le pharmacovigilant doit considérer plusieurs points :

- les traitements concomitants, les antécédents médicaux pour déterminer s'il existe d'autres causes possibles à l'événement indésirable ;
- la chronologie de l'événement est-elle évocatrice du rôle du médicament ?

Cette évaluation de l'EvIG permet de déterminer s'il peut exister ou non une origine non médicamenteuse ou au contraire de trouver des arguments en faveur d'une relation causale avec le produit de l'étude. Le résultat de l'évaluation de la relation de causalité entre le médicament expérimental et l'EvIG se fait par l'intermédiaire d'une méthode d'imputabilité. De nombreux termes et échelles de valeurs sont utilisés pour évaluer la causalité entre un médicament et un événement. Cependant, il n'existe actuellement aucune nomenclature internationale standard. Une méthode binaire est donc en place (21). Soit il existe des faits, des preuves suggérant un lien de causalité, il y alors un « lien de causalité raisonnable » (*reasonable causal relationship*), soit il n'y a pas d'argument indiquant un lien de causalité « pas de lien de causalité raisonnable » (*no reasonable causal relationship*).

Une fois que l'événement est identifié comme SUSAR 7 jours, SUSAR 15 jours ou EvIG sans notification, il doit être saisi dans une base de données pour être enregistré.

### *c. Base de données de pharmacovigilance et codification*

Les EvIG sont enregistrés dans une base de données de pharmacovigilance. Ce sont des outils informatiques indispensables pour enregistrer et analyser les EvIG. De façon générale,

elle permet d'enregistrer toutes les informations jugées pertinentes pour un EvIG. On peut y entrer :

- des informations générales sur l'EvIG comme son statut initial ou *follow-up* n°1, n°2 ect..., le nom du prometteur de l'étude, l'identifiant du cas, quand le cas a été reçu par la pharmacovigilance ou encore l'identifiant de l'étude ;
- le nom et les coordonnées de l'investigateur rapportant l'EvIG ;
- les informations sur le participant comme son numéro d'identification et ses informations démographiques comme son âge, sa taille et son poids ;
- les antécédents médicaux et chirurgicaux du participant ;  
les informations sur l'EvIG, le verbatim de l'investigateur, le pays où l'EvIG s'est produit, le codage MedDRA de l'EvIG, le critère de gravité, l'issue de l'EvIG, la chronologie de l'EvIG avec ses dates de début et de fin, la sévérité de l'événement ;
- les dates, noms et résultats des différents tests ou examens réalisés chez le participant.
- les informations sur les produits de l'étude et les traitements concomitants administrés.
- un résumé, en texte libre, chronologique de toutes les données cliniques et les informations pertinentes liées à l'EvIG ainsi que l'évaluation de l'EvIG du promoteur et de l'investigateur.

#### *d. La déclaration des SUSARs*

Si un EvIG remplit la définition d'une SUSAR, il devra être notifié à trois entités : les autorités compétentes, les comités d'éthique et les investigateurs.

## 2. Exemple pratique de gestion d'une SUSAR

### *a. Présentation et Organisation de Stragen Services*

Stragen Services est une société prestataire de services dans les domaines de la pharmacovigilance et du développement clinique. Depuis sa création en 2009, la société s'est d'abord spécialisée dans la prise en charge globale des activités de pharmacovigilance post-marketing puis dans la gestion globalisée de pharmacovigilance pré-marketing pour le compte de différents promoteurs.

L'organisation de Stragen Services est divisée en trois grands axes : un axe consacré au système et à la protection des données, un à la qualité et un dernier à la pharmacovigilance.

Le pôle système et protection des données :

Il est en charge de la maintenance, la mise à jour et la validation de la base de données de pharmacovigilance, de la réalisation de la veille réglementaire des essais cliniques, et de la gestion d'Eudravigilance.

#### Le pôle qualité :

Le pôle qualité est responsable du système qualité et du contrôle qualité. Le système qualité repose sur un système documentaire (*Standard Operating Procedure SOP* et *Work Instructions WI*), la formation des collaborateurs, l'évaluation de la performance, les audits et les inspections.

#### Le pôle pharmacovigilance :

Globalement, il est en charge de coordonner les activités de pharmacovigilance en s'interfaçant avec le promoteur. Pour ce qui est des activités de routine, il gère les EvIG, la rédaction des DSURs et toute autre activité de pharmacovigilance.

##### *a. Contexte de l'exemple*

Nous avons choisi l'exemple d'un essai clinique multicentrique mené dans 7 pays de l'UE (tableau II). Cet exemple est basé sur un essai clinique réel. Cependant pour des raisons de confidentialité, le nom de l'étude, du promoteur et du produit concerné ne sont pas mentionnés.

Tableau II Présentation du cadre de l'étude

Entité Pays	Autorité compétente	Comité d'éthique	Nombre de site
Autriche	BASG <sup>1</sup>	Comité d'éthique de l'Université de médecine de Vienne	2
		Comité d'éthique de l'Université de médecine de Graz	
Belgique	AFMPS <sup>2</sup>	Comité d'éthique de l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA)	5
		Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire de la clinique universitaire Saint-Luc	
		Comité d'éthique de l'hôpital universitaire Erasme-ULB	
France	ANSM <sup>3</sup>	CPP OUEST <sup>3</sup>	17
Allemagne	BfArM <sup>4</sup>	Association médicale de Rhénanie-Palatinat	8
		Faculté de médecine de l'université de Wurzburg	
Pays Bas	CBG/MEB <sup>5</sup>	Commission d'examen indépendante de Nijmegen	1
Pologne	URPL <sup>6</sup>	Commission de bioéthique de l'Université de médecine de Bialystok	1
Royaume Uni	MHRA <sup>7</sup>	Health Research Authority	1
		East - Newcastle and North Tyneside	

Ci-dessus sont présentés pour chaque pays de l'étude, l'autorité compétente en matière d'essai clinique, les comités d'éthiques et le nombre de sites.

<sup>1</sup> BASG : *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Austrian Federal Office for Safety in Health Care*;

<sup>2</sup> AFMPS : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

<sup>3</sup> ANSM : Agence Nationale du Médicament et des produits de santé

<sup>4</sup> BfArM : *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/Federal Institute for drugs and Medical devices*

<sup>5</sup> CBG/MEB : *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen/Medicines Evaluation Board*

<sup>6</sup> URPL : *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych*

<sup>7</sup> MHRA : *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

Le 07 janvier 2019, un des deux sites belges notifie un EvIG. Cet EvIG concerne un homme de 52 ans qui a développé une insuffisance respiratoire aiguë le 06 janvier 2019. L'investigateur considère que l'événement est relié au médicament expérimental. Pour ce qui est de la chronologie, la première dose a été administrée le 10 décembre 2018 et la dernière dose avant la survenance de l'EvIG a été administrée le 05 janvier 2019. La sévérité de l'insuffisance respiratoire a entraîné l'hospitalisation du patient pendant cinq jours. Au cours de cette hospitalisation, le traitement administré dans le cadre de l'étude a été arrêté et des traitements correcteurs ont été initiés. Pour ce qui est des antécédents médicaux, l'investigateur rapporte des maux de tête récurrents depuis 2018, des troubles respiratoires depuis 2016 et des douleurs articulaires depuis 2017. Aussi, les traitements concomitants suivants sont rapportés : tizanidine depuis le 30 mai 2018 et du diclofenac depuis 2018 pour traiter les douleurs articulaires.

Au vu des informations rapportées par l'investigateur, il s'agit bien d'un cas grave puisque le patient est resté hospitalisé pendant cinq jours. Pour ce qui est de la causalité, les antécédents de troubles respiratoires du patient sont évocateurs de l'EvIG et pourraient être liés. Cependant la chronologie entre la prise du médicament expérimental et la survenance de l'EvIG est compatible avec la prise du médicament expérimental et son rôle ne peut pas être totalement exclu. Il s'agit donc d'un EvIG grave relié au médicament expérimental. Le document de référence est la BI, et d'après ce document, il s'agit d'un événement indésirable inattendu et donc d'une SUSAR à rapporter sous 15 jours. Toutes les étapes qui vont suivre doivent donc être clôturées le 21 janvier 2019 au plus tard. L'ensemble des informations rapportées vont être saisies dans la base de données utilisée par Stragen Services et le cas doit être déclaré aux autorités compétentes, aux comités d'éthique et aux investigateurs.

#### *b. La notification à Eudravigilance*

Pour les essais autorisés dans au moins un pays de l'EEE, une SUSAR doit être rapportée par l'intermédiaire de la base de données Eudravigilance. Pour être rapportée, la SUSAR doit remplir les conditions E2B(R2) et être au format XML. Une fois que la saisie dans la base de données de pharmacovigilance est terminée, la validation E2B de la SUSAR est faite grâce à un module de notre base de données. Si le cas est valide un message comme sur la figure 3 apparaît. Si le cas est non valide, un message indiquant pourquoi le cas est non-valide apparaît comme sur la figure 4.

[R2] Validation information

DE-INVENTISSE-201900013 | Receiver : EVCTMPROD

<b>POST-MARKET validation</b> The case is NOT VALID. Comments : 1 - 'Study Type' must be 'Individual patient' use or 'Other studies'.	<b>CLINICAL TRIAL validation (Interventional)</b> The case is VALID.
--	---

Figure 3 Interface de la base de données pour un cas valide E2B(R2)

[R2] Validation information

AU-INVENTISSE-201900019 | Receiver : EVCTMPROD

<b>POST-MARKET validation</b> The case is NOT VALID. Comments : 1 - 'Study Type' must be 'Individual patient' use or 'Other studies'. 2 - WARNING : 'activesubstancename' 1 must be a valid Active substance (Value Blinded study medication); Parcing process : Report with Warnings	<b>CLINICAL TRIAL validation (Interventional)</b> The case is NOT VALID. Comments : 1 - Any initial ICSR should contain at least one reaction with a causality assessment 'Reasonable possibility'. 2 - WARNING : 'activesubstancename' 1 must be a valid Active substance (Value Blinded study medication); Parcing process : Report with Warnings
---	---

Figure 4 Interface de la base données pour un cas non valide E2B(R2)

Une fois la validation faite, le destinataire du cas de pharmacovigilance est choisi dans une liste déroulante. Dans le cas des SUSARs à rapporter par Eudravigilance, il faut choisir le destinataire suivant « Eudravigilance CT » (figure 5). Le fichier XML est ensuite généré par la base de données.

**Generate E2B (R2) File(s)**

Case Safety Report Unique Identifier  
DE-INVENTISSE-201900013 / x

Receipt Date To Be Reported (optional)  
DE-INVENTISSE-201900013 /  
Select Receipt date

Process Validation   Generate E2B (R2) File   Send through the Gateway (R2)

[R2] Validation information

Receiver  
Eudravigilance CT (Eudravigilance CT) x  
Eudravigilance BACKLOG-CT (Eudravigilance BACKLOG-CT)  
Eudravigilance BACKLOG-CT (TEST) (Eudravigilance BACKLOG-CT )  
Eudravigilance BACKLOG-PM (Eudravigilance BACKLOG-PM)  
Eudravigilance BACKLOG-PM (TEST) (Eudravigilance BACKLOG-PM )  
Eudravigilance CT (Eudravigilance CT)  
Eudravigilance PM (Eudravigilance PM)  
FDA (ZZFDA)  
FDA (TEST) (ZZFDATST)  
Finland Agency (National Agency for Medici)  
French Agency (ANSM)

Figure 5 Choix du destinataire « Eudravigilance CT » de la SUSAR dans la base de données

Une fois le fichier XML obtenu, Il faut se connecter sur le site internet, nous pouvons alors importer le fichier XML de la SUSAR pour le déposer sur la base de données Eudravigilance.

### c. La notification aux autorités compétentes

Pour la notification aux autorités compétentes des pays impliqués dans l'étude, la directive laisse le choix aux promoteurs entre deux types de notification : la notification directe et la notification indirecte.

La notification directe correspond à une notification du promoteur faite directement à l'autorité nationale compétente de l'état membre concerné. Le format de la SUSAR et le moyen de transmission sont libres et fixés par la réglementation locale.

La notification indirecte correspond quant à elle, à la notification faite par le promoteur par l'intermédiaire de la base de données Eudravigilance décrite dans la section précédente. Les pays se reposant sur ce mode de déclaration récupère la déclaration de la SUSAR sur l'EVCTM.

La responsabilité étant du côté du promoteur c'est à lui de consulter la réglementation que chaque état membre préconise. Le tableau III présente les modalités de déclaration aux autorités compétentes des pays impliqués dans l'étude.

Tableau III Présentations des processus de déclaration d'une SUSAR aux autorités compétentes

	Autorité compétente	Processus de déclaration
Autriche	BASG <sup>1</sup>	Déclaration indirecte via Eudravigilance (22)
Belgique	AFMPS <sup>2</sup>	Déclaration indirecte via Eudravigilance (23)
France	ANSM <sup>3</sup>	Déclaration directe
Germany	BfArM <sup>4</sup>	Déclaration directe
Pays Bas	CBG/MEB <sup>5</sup>	Déclaration indirecte via Eudravigilance (24)
Pologne	URPL <sup>6</sup>	Déclaration indirecte via Eudravigilance + directe (25)
Royaume Uni	MHRA <sup>7</sup>	Déclaration directe au MHRA (26)

<sup>1</sup> BASG: *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Austrian Federal Office for Safety in Health Care*;

<sup>2</sup> AFMPS: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

<sup>3</sup> ANSM : Agence Nationale du Médicament et des produits de santé

<sup>4</sup> BfArM : *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/Federal Institute for drugs and Medical devices*

<sup>5</sup> CBG/MEB : *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen/Medicines Evaluation Board*

<sup>6</sup> URPL : *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych*

<sup>7</sup> MHRA : *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

L’Autriche, la Belgique et les Pays Bas se reposent sur la notification d’une SUSAR par l’intermédiaire de la base de données Eudravigilance. Le promoteur effectue donc sa notification sur Eudravigilance et l’AGES, l’AFMPS et le MEB récupèrent la SUSAR sur la base de données Eudravigilance. Il n’y a donc pas de notification supplémentaire à faire pour ces pays.

Les quatre autres autorités nécessitent une attention particulière. En plus d’effectuer la notification de la SUSAR par l’intermédiaire de la base de données Eudravigilance, le promoteur doit suivre les spécificités réglementaires locales et faire une déclaration directe à l’ANSM, au BfArM, au MHRA et à l’URPL en suivant le moyen de transmission et le format imposé.

Pour l’ANSM, les spécificités réglementaires ont été abordées dans la partie 2. Le service de pharmacovigilance doit effectuer une déclaration par e-mail. Il est important de noter qu’une convention existe pour la nomenclature de l’intitulé l’objet de l’email et de la CIOMS-I de la SUSAR.

La notification à l’autorité compétente polonaise peut se faire par e-mail, fax ou voie postale. La notification doit contenir au moins deux des informations suivantes :

- Le code CEBK, c’est le code attribué par URPL lors de l’autorisation d’un essai
- Le code du protocole de l’étude
- Le numéro EudraCT

Pour le BfArM et le MHRA, la notification se fait comme pour l’EMA par Eudravigilance. Cependant, au moment de choisir le destinataire, il ne faudra pas choisir « Eudravigilance CT » mais « BFARM » (figure 6) pour l’autorité compétente allemande et « English Agency » pour le MHRA (figure 7). Les étapes d’après sont les mêmes que pour la notification à l’EMA.

#### Generate E2B (R2) File(s)

Case Safety Report Unique Identifier

AU-INVENTISSE-201900019 / ✕

Receiver

BFARM (Federal Institute for Drug) ✕

Receipt Date To Be Reported (optional)

AU-INVENTISSE-201900019 /

Select Receipt date ▼

Process Validation

Generate E2B (R2) File

Send through the Gateway (R2)

Figure 6 Choix du destinataire de la SUSAR pour la notification au BfArM

## Generate E2B (R2) File(s)

Case Safety Report Unique Identifier Receiver

Receipt Date To Be Reported (optional)  
AU-INVENTISSE-201900019 /

Figure 7 Choix du destinataire de la SUSAR pour la notification au MHRA

### d. La notification aux comités d'éthiques

La directive ne précise pas de démarche à suivre pour la notification aux comités d'éthique. Par conséquent, c'est le comité d'éthique qui va fixer ses règles pour le moyen et le format de la notification. Il est donc primordial que le promoteur se renseigne auprès des comités d'éthique impliqués dans l'étude afin de connaître les prérequis de déclaration. On peut avoir des déclarations à faire par courriel ou par l'intermédiaire de portail. Il arrive également que certains comités souhaitent uniquement recevoir les SUSARs survenant au sein de leurs territoires ou uniquement les SUSARs entraînant la mort ou mettant en danger la vie des participants. Cette démarche peut être très chronophage pour le promoteur en fonction de l'ampleur de l'étude. Aussi, les sites internet des comités d'éthique sont très souvent en langue locale ce qui complexifie la prise d'information.

Pour connaître les modalités de déclaration des SUSARs, les comités d'éthique de l'étude ont été contactés un à un par courrier électronique ; chaque comité devait préciser les délais de communication des SUSARs (7 ou 15 jours) ainsi que le format souhaité (CIOMS-I, notification par email ou fax).

Pour l'Autriche, le comité d'éthique de l'Université de médecine de Vienne et le comité d'éthique de l'Université de médecine de Graz souhaitent recevoir les SUSARs à rapporter sous 7 et 15 jours provenant de tous les pays de l'étude par email. Le format pour les SUSARs est le CIOMS-I. La SUSAR est à rapporter aux deux comités d'éthique.

Pour la Belgique, le format CIOMS-I est utilisé pour les trois comités d'éthique. Pour le comité d'éthique de l'hôpital universitaire Erasme et le comité d'éthique de l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA), les SUSARs 7 et 15 jours provenant de tous les pays de l'étude seront rapportées par email. Le comité d'éthique Hospitalo-Facultaire de la clinique universitaire Saint-Luc recevra uniquement les SUSARs provenant de Belgique par email. La SUSAR provient de Belgique, elle doit être rapporté aux trois comités d'éthique.

Concernant le CPP ouest III situé en France, la réglementation française indique que seuls les faits nouveaux doivent être envoyés au comité d'éthique. La SUSAR ne répond pas à la définition de faits nouveaux évoqués en partie 2. Il n'y a pas de notification aux comités d'éthique à faire.

Pour l'Allemagne, les deux comités acceptent le format CIOMS-I. L'association médicale de Rhénanie-Palatinat souhaite recevoir par email tous les SUSARs sans considération du critère de gravité et du pays de survenance. La faculté de médecine de l'université de Wurzburg souhaite recevoir uniquement les SUSARs 7 jours, c'est à dire entraînant la mort ou mettant en danger la vie des participants. Ici, il y a une unique notification à faire pour l'association médicale de Rhénanie-Palatinat.

Le comité d'éthique des Pays-Bas sollicite une notification par e-mail de tous les SUSARs sans spécificité particulière. Le format CIOMS-I est accepté.

Enfin, les deux comités d'éthique du Royaume-Uni acceptent uniquement les SUSARs survenues au Royaume-Uni et au format CIOMS-I.

Pour résumer, selon les exigences des comités d'éthique la SUSAR doit être notifiée à huit comités d'éthique. Pour effectuer la notification, un e-mail est adressé aux comités d'éthique avec la CIOMS-I de la SUSAR (tableau IV).

Tableau IV Présentations de la notification d'une SUSAR aux comités d'éthique

	Comité d'éthique	SUSAR demandée par le comité	Moyen de transmission demandé par le comité	La SUSAR « insuffisance respiratoire aiguë » est-il à déclarer ?
<b>Autriche</b>	Comité d'éthique de l'Université de médecine de Vienne	Pas de spécificité*	Portail du comité	Oui
	Comité d'éthique de l'Université de médecine de Graz	Pas de spécificité*	E-mail	Oui
<b>Belgique</b>	Comité d'éthique de l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA)	Pas de spécificité*	E-mail	Oui
	Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire de la clinique universitaire Saint-Luc	Uniquement les SUSARs provenant de Belgique	E-mail	Oui
	Comité d'éthique de l'hôpital universitaire Erasme-ULB	Pas de spécificité*	E-mail	Oui
<b>France</b>	CPP OUEST3	Uniquement les faits nouveaux	E-mail	Non
<b>Allemagne</b>	Association médicale de Rhénanie-Palatinat	Pas de spécificité*	E-mail	Oui
	Faculté de médecine de l'université de Wurzburg	SUSARs ayant mis en danger la vie des participants ou entraîné la mort provenant d'Allemagne	E-mail	Non
<b>Pays Bas</b>	Commission d'examen indépendante de Nijmegen	Pas de spécificité*	E-mail	Oui
<b>Pologne</b>	Commission de bioéthique de l'Université de médecine de Bialystok	Pas de spécificité*	Par courrier postal	Oui
<b>Royaume Uni</b>	Health Research Authority	Uniquement les SUSARs du Royaume-Uni	E-mail	Non
	East - Newcastle and North Tyneside 1	Uniquement les SUSARs du Royaume-Uni	E-mail	Non

Ci-dessus sont présentés les prérequis de notification de la SUSAR « insuffisance respiratoire aiguë » pour les comités d'éthique impliqués dans l'étude.

\*Les SUSARs 7 et 15 jours provenant de tous les pays de l'étude sont rapportées

#### e. Notification aux investigateurs

Encore une fois, la directive ne précise pas de démarche particulière à suivre pour informer les investigateurs des SUSARs. L'indication détaillée CT3 précise cependant que les informations sur les SUSARs doivent être autant que possible regroupées en une énumération de SUSARs par période accompagnée d'un résumé concis de l'évolution du profil de sécurité du médicament expérimental. Cependant il convient aussi de regarder du côté de la réglementation locale pour identifier d'éventuelles spécificités. Dans notre cas, la réglementation locale ne préconise aucune règle spécifique si ce n'est que les investigateurs doivent être tenus au courant des SUSARs de l'étude. L'insuffisance respiratoire aiguë sera

rapportée dans un listing périodique des SUSARs accompagné d'un résumé du profil de sécurité. De manière générale, ces listings sont envoyés aux investigateurs tous les six mois.

### 3. Exemple pratique de gestion d'un DSUR

Une fois par an et pendant toute la durée de la recherche, le rapport annuel de sécurité doit être rédigé et transmis aux autorités de santé et aux comités d'éthique. Une guideline est mise à disposition par l'EMA et présente des recommandations sur le format et le contenu du DSUR (27).

Le DSUR décrit de façon concise toute information nouvelle de sécurité jugée pertinente pour le ou les essais cliniques concernés. Il évalue la sécurité des personnes qui se prêtent à ces essais. Deux dates sont importantes pour la rédaction du rapport. Elle détermine la période de référence pour la revue :

- Le début de la période référence est appelée DIBD pour « *date of international birth date* ». Elle correspond à la date de la première autorisation d'un essai clinique pour un médicament expérimental.
- La fin de la période de référence est appelée DLP pour « *Data Lock Point* », c'est le dernier jour de la période annuelle.

Par exemple, pour une DIBD au 13 Mai 2018, la DLP sera au 12 Mai 2019 et le DSUR sera à soumettre aux autorités au plus tard le 11 Juillet 2019.

Le rapport doit être soumis aux autorités de santé au plus tard 60 jours après la DLP. Durant cet intervalle, de nombreuses étapes vont se dérouler avant la finalisation du rapport et plusieurs parties vont être impliquées.

La rédaction va impliquer de nombreuses étapes :

- revue médicale des line listings et des summary tabulations (version draft) ;
- le recueil et le classement des données sources ;
- la rédaction du DRAFT du DSUR ;
- la revue du DSUR et l'ajout de commentaires ;
- le contrôle qualité final du DSUR, son approbation et la soumission.

La directive ou la guideline n'indique aucune autre recommandation pour la notification. Il est donc indispensable de se tourner vers la réglementation locale des pays impliqués dans l'étude, vers les sites internet des autorités compétentes et des comités d'éthique, voir même de contacter ces entités pour connaître les modalités de notification d'un DSUR.

Pour présenter la soumission du DSUR, nous allons prendre pour exemple la même étude que pour la soumission de la SUSAR.

*a. La notification aux autorités compétentes*

Pour l'Autriche, le DSUR et les documents justificatifs comme les annexes ou les tableaux par exemple, doivent être soumis électroniquement sur un support de données (par exemple un *compact disc read only memory* CD-ROM) et envoyés par courrier postal au BASG avec une lettre d'accompagnement à l'adresse suivante (28) :

Austrian Federal Office for Safety in Health Care (BASG) Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES) Institute Surveillance (INS), Department for Clinical Trials (CLTR)  
Traisengasse 5; A-1200 Vienna; AUSTRIA.

Pour l'AFMPS, le DSUR doit être transmis par courrier postal à l'adresse suivante :

« Federal agency for medicines and health products, division Research and Development,  
Place Victor Horta 40/40, 1060 Bruxelles ».

Le DSUR doit être soumis électroniquement, sous forme de fichier « pdf » non protégé sur « CD-ROM », accompagné d'une lettre d'accompagnement contenant obligatoirement, le ou les numéros EudraCT des études concernées. (29)

Concernant la France, il n'y pas de recommandation sur le format, le DSUR doit être envoyé par courrier postal à l'adresse suivante (30) :

*ANSM DMFR – PGAF (code enveloppe), 143-147, Bd Anatole France – F-93285 Saint-Denis cedex*

Pour la soumission à l'Allemagne, aucune recommandation n'est présente dans la réglementation locale ou sur le site internet du BfArM. Le BfArM a donc été contacté et la soumission se fait par envoi d'un courrier postal avec le DSUR imprimé ou au format électronique sur CD-ROM à l'adresse suivante :

BfArM Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn German

Les autorités compétentes des Pays-Bas ne fixent pas d'obligation particulière. Le DSUR est à rapporter soit à la CCOM ou au ministère de la santé. Nous choisirons de rapporter le DSUR par email à l'adresse suivante :

bi@ccmo.nl.(31)

Comme pour la soumission à l'Allemagne, aucune recommandation n'est présente dans la réglementation locale ou sur le site internet de l'URPL. L'autorité a donc été contactée et la soumission se fait par envoi d'un courrier postal avec le DSUR imprimé ou au format électronique sur CD-ROM ou DVD à l'adresse suivante :

URPL Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warsaw Poland

Le cas de la soumission au Royaume-Uni est spécifique ; il faut passer par un portail web le « *Common European Submission Portal* » accessible à l'adresse suivante :

<https://cesportal.hma.eu/>

Ce système permet d'échanger avec les agences réglementaires de manière sécurisée. Le DSUR doit également être accompagné d'une lettre contenant obligatoirement, le ou les numéros EudraCT des études concernées.(32)

Tableau V DSUR Récapitulatif des soumissions aux autorités compétentes

	Autorité compétente	Processus de déclaration
Autriche	BASG <sup>1</sup>	Courrier postal avec le DSUR sur CD-ROM (22)
Belgique	AFMPS <sup>2</sup>	Courrier postal avec le DSUR sur CD-ROM (29)
France	ANSM <sup>3</sup>	Courrier postal avec le DSUR sur CD-ROM (30)
Allemagne	BfarM <sup>4</sup>	Courrier postal avec le DSUR sur CD-ROM
Pays Bas	CBG/MEB <sup>5</sup>	Par E-mail avec le DSUR au format PDF (31)
Pologne	URPL <sup>6</sup>	Courrier postal avec le DSUR sur CD-ROM
Royaume Uni	MHRA <sup>7</sup>	Avec le portail CESP(32)

<sup>1</sup> BASG: *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/Austrian Federal Office for Safety in Health Care;*

<sup>2</sup> AFMPS: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

<sup>3</sup> ANSM : Agence Nationale du Médicament et des produits de santé

<sup>4</sup> BfarM : *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/Federal Institute for drugs and Medical devices*

<sup>5</sup> CBG/MEB : *College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen/Medicines Evaluation Board*

<sup>6</sup> URPL : *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych*

<sup>7</sup> MHRA : *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

### *b. La notification aux comités d'éthique*

Comme pour la notification des SUSARs, c'est le comité d'éthique qui va fixer ses règles pour le moyen et le format de la notification. Les comités d'éthique ont donc également été contactés un par un pour connaître les modalités de notification (tableau V).

Concernant les comités d'éthique autrichiens, la notification du DSUR au comité d'éthique de l'Université de médecine de Vienne, se fait par le même portail servant à la notification des SUSARs. Une donnée importante est à prendre en considération avec ce portail web ; accessible à toutes les personnes participant à l'étude, le DSUR doit donc impérativement être déposé avec des données en aveugle. La notification au comité d'éthique de l'Université de médecine de Graz se fait par email avec le DSUR au format *Portable Document Format* (PDF).

Pour les comités d'éthique allemands, l'association médicale de Rhénanie-Palatinat demande que le DSUR soit envoyé au format électronique (CD ROM) et papier par courrier avec une lettre d'accompagnement. La notification du DSUR à la faculté de médecine de l'université de Wurzburg se fait par e-mail avec le DSUR au format PDF.

Pour les comités d'éthique belge, français, et néerlandais, la soumission du DSUR se fait par e-mail avec le DSUR joint au format PDF.

Le comité d'éthique polonais souhaite que le DSUR soit envoyé par courrier postal sans autre indication particulière.

Enfin pour les deux comités d'éthique britanniques, la notification peut se faire par e-mail avec le DSUR au format PDF, cependant un document appelé « *safety form.* » doit être joint.

Tableau VI DSUR Récapitulatif des soumissions aux comités d'éthiques

	<b>Comité d'éthique</b>	<b>Moyen de transmission demandé par le comité</b>
<b>Autriche</b>	Comité d'éthique de l'Université de médecine de Vienne	Portail du comité
	Comité d'éthique de l'Université de médecine de Graz	E-mail avec le DSUR au format PDF
<b>Belgique</b>	Comité d'éthique de l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA)	E-mail
	Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire de la clinique universitaires Saint-Luc	E-mail
	Comité d'éthique de l'hôpital universitaire Erasme-ULB	E-mail
<b>France</b>	CPP OUEST3	E-mail
<b>Allemagne</b>	Association médicale de Rhénanie-Palatinat	E-mail
	Faculté de médecine de l'université de Wurzburg	E-mail
<b>Pays Bas</b>	Commission d'examen indépendante de Nijmegen	E-mail
<b>Pologne</b>	Commission de bioéthique de l'Université de médecine de Bialystok	E-mail
<b>Royaume Uni</b>	Health Research Authority	E-mail
	East - Newcastle and North Tyneside 1	E-mail

Ci-dessus les modalités de notification du DSUR aux différents comités d'éthique

### III. L'évolution de la réglementation : le règlement UE n°536-2014

Le 17 Juillet 2012, la commission européenne a proposé un nouveau règlement, adopté après débats parlementaires fin mai 2014 : le règlement UE n°536/2014, nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments, doit abroger ainsi la directive n°2001/20/CE. Il devait initialement rentrer en application en 2016 (33).

Bien que le règlement ait été adopté et soit entré en vigueur en 2014, le calendrier de son application dépend de la confirmation de la fonctionnalité complète du CTIS « *Clinical Trials Information System* » par le biais d'un audit indépendant. Le CTIS sera composé d'un nouveau portail dédié aux essais cliniques et de la base de données Eudravigilance. Le règlement devient applicable six mois après la publication par la Commission Européenne de cette confirmation. Initialement, le CTIS devait être opérationnel en décembre 2015, mais en raison de difficultés techniques liées au développement des systèmes informatiques, la date de mise en service du système a été reportée. En juin 2019, le CTIS est en phase de préparation pour l'audit. Il est ensuite prévu une phase d'amélioration en étroite coopération avec la communauté des utilisateurs (34).

#### A. Les raisons d'une nouvelle réglementation

La commission Européenne a publié le 17 juillet 2012 un rapport proposant une évaluation de l'impact de la directive 2001/20 EC sur la conduite de la recherche clinique en Europe (35).

Ce rapport mettait en évidence les points suivants :

- Une baisse du nombre de demandes d'autorisation d'essais cliniques, selon la base de données officielle de l'EU pour les essais cliniques (EudraCT). Depuis 2007, le nombre de demandes d'essais cliniques en Europe a chuté de 12%.
- Une augmentation des coûts pour mener un essai clinique. Dans le but d'évaluer les effets de la directive, la commission a lancé en 2008 une étude approfondie sur l'impact de la réglementation européenne sur la recherche clinique (ICREL)
  - Le personnel nécessaire aux promoteurs de l'industrie pharmaceutique pour gérer le processus d'autorisation des essais cliniques a doublé.
  - Depuis la mise en œuvre de la directive sur les essais cliniques, les frais d'assurance ont considérablement augmenté pour le promoteur de l'industrie.
- Une augmentation des délais pour le lancement des essais cliniques : le délai moyen entre la finalisation du protocole et le premier patient inclus a augmenté de 90%.

Ce constat rejoignait celui déjà réalisé par l'industrie pharmaceutique et les promoteurs académiques. Outre le fait de mettre en lumière les problèmes engendrés par la directive, le rapport émis par la commission européenne proposait aussi des éléments de réponse.

## B. Les objectifs de la nouvelle réglementation

Le principal objectif de la nouvelle réglementation européenne est de résoudre les différences d'approches réglementaires ainsi que les divergences d'interprétation selon les pays de l'Union. Ceci s'exprime à travers le choix d'un règlement plutôt qu'une nouvelle directive. Contrairement aux règlements, les directives sont des actes législatifs qui fixent des objectifs à tous les pays de l'UE. Chaque pays est ensuite libre d'élaborer ses propres mesures pour les atteindre. Les règlements eux, sont des actes législatifs contraignants qui doivent être mis en œuvre dans leur intégralité et ceux dans toute l'UE (9). L'implémentation du nouveau règlement a aussi pour but de simplifier la conduite des essais cliniques, d'améliorer la transparence des essais et de rendre l'UE plus attractive en stimulant la participation d'un maximum de pays européens.

Le champ d'application du règlement est très large puisqu'il inclut toutes les recherches interventionnelles sur médicament, y compris les médicaments de thérapie innovante.

## C. Les principaux changements pour la pharmacovigilance

Le chapitre VII du règlement européen n°536/2014 est dédié à la pharmacovigilance dans le cadre des essais cliniques. Ce chapitre définit les responsabilités de chaque participant à la recherche clinique en matière de vigilance et contient les Articles 40 à 46 (36).

### 1. Article 40 : Base de données électronique pour les notifications de sécurité

Dans cet article il est question du module essais cliniques de la base de données Eudravigilance (EVCTM) qui existe déjà. C'est l'Agence Européenne du médicament qui est, et qui sera chargée de maintenir cette base de données électronique. De plus, l'Agence aura la charge, en collaboration avec les états membres, de mettre en place un formulaire standard pour faciliter la notification de SUSARs par le promoteur.

### 2. Article 41 : Notification par l'investigateur des événements indésirables et des événements indésirables graves au promoteur

Cet article détaille le rôle et les obligations de l'investigateur dans la notification des événements indésirables et des événements indésirables graves au promoteur. Elles sont identiques aux responsabilités déjà présentées dans la directive 2001/20/EC et les indications détaillées CT3.

### 3. Article 42 : Notification par le promoteur à l'Agence des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus

Cet article est consacré aux notifications des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus par le promoteur vers l'Agence Européenne du médicament. Dans cet article résident des changements conséquents vis à vis du circuit de notification des SUSARs.

Avec la directive, les pays de l'UE étaient libres de fixer leur propre réglementation tant que la SUSAR leur était rapportée ainsi qu'au comité d'éthique dans les temps. Le promoteur pouvait donc selon le pays avoir à notifier la SUSAR à l'autorité nationale compétente, soit de manière « indirecte » via Eudravigilance, soit de manière « directe » en contactant directement les autorités (par exemple via courriel).

Avec le nouveau règlement, les SUSARs seront uniquement à notifier de manière indirecte par l'intermédiaire du module EVCTM. Pour les promoteurs qui n'auraient pas les ressources ou l'expertise pour utiliser le module, la réglementation prévoit deux alternatives. Le promoteur pourra effectuer une notification directe si l'État membre propose cette solution. Sinon, le promoteur aura la possibilité de déléguer la notification indirecte à un tiers.

La suppression de la notification aux comités d'éthique et aux investigateurs est un autre changement fort dans le circuit de notification des SUSARs.

### 4. Article 43 : Rapport annuel du promoteur à l'intention de l'Agence

Il est question dans cet article de la réglementation des rapports annuels de sécurité ou DSUR. Comme pour les SUSARs, le DSUR sera transmis à l'EMA via la base de données Eudravigilance. Ce point est un changement conséquent puisqu'actuellement, c'est une fonction qui n'existe pas dans la base de données Eudravigilance et il n'y a plus de soumission aux comités d'éthique. Par ailleurs, lorsqu'un essai clinique impliquera l'utilisation de plusieurs médicaments expérimentaux, le promoteur aura la possibilité, s'il le prévoit dans le protocole, de soumettre un seul DSUR pour l'ensemble des médicaments expérimentaux de l'essai. Même si la notification aux comités d'éthique par le promoteur est supprimée, elle ne disparaît pas totalement. En effet si la réglementation locale le permet, le comité d'éthique responsable peut être associé à l'évaluation du DSUR.

### 5. Article 44 : Évaluation par les États membres

Dans cet article, une nouvelle notion est apportée, c'est la collaboration entre les états membres. En effet, les suspicions d'effets indésirables graves et les rapports annuels de sécurité soumis par le promoteur sur la base de données Eudravigilance seront transmis par l'Agence Européenne du médicament aux États membres concernés par l'essai clinique. L'évaluation de ces données de sécurité sera réalisée en coopération par les états membres impliqués dans l'essai clinique. Le règlement ne prévoit pas que les Comités d'éthique soient

notifiés de tous ces événements, cependant ils peuvent participer à leur évaluation lorsque le droit national le prévoit.

#### 6. Article 45 et annexe III : Aspects techniques

L'article et l'annexe sont consacrés aux aspects techniques de la notification des SUSARs et des DSUR. Pour la gestion d'une SUSAR, le processus complet est présenté, avec une description détaillée de la conduite à tenir par l'investigateur et le promoteur dans chaque étape de la gestion d'une SUSAR :

- Notification par l'investigateur des événements indésirables graves au promoteur
- Notification par le promoteur à l'agence des SUSAR
  - évaluation de la causalité ;
  - évaluation du caractère attendu ;
  - les délais à tenir ;
  - les informations minimales pour notifier une SUSAR ;
  - comment gérer le suivi d'une SUSAR ;
  - le cas particulier des essais à l'aveugle ;

Il n'y a pas de nouveauté dans cette section. Le règlement incorpore les informations qui étaient présentes dans la guidance CT3 et centralise l'information dans un unique texte.

#### 7. Article 46 : Notifications concernant les médicaments auxiliaires

Un simple renvoi au texte réglementaire suivant est fait dans cet article : directive 2001/83/CE.

Concernant la pharmacovigilance, il y a peu de changement par rapport à la directive 2001/20/CE et la guidance CT3. Cependant, le souhait de résoudre les différences d'approches réglementaires selon les pays de l'Union et de simplifier la conduite des essais cliniques transparaît bien dans la section pharmacovigilance. En effet, les nouveautés mises en place vont dans ce sens, le circuit de communication en matière de vigilance est grandement simplifié et la réglementation encourage la collaboration entre états membres.

### D. Évaluation de l'impact sur la pharmacovigilance dans les essais cliniques

En ce qui concerne la pharmacovigilance, on peut observer six changements par rapport à la directive 2001/20/CE et la guidance CT3 :

- Ajout de l'annexe III détaillant les modalités de déclaration du promoteur
- Soumission d'un seul rapport annuel de sécurité pour tous les médicaments expérimentaux de l'essai quand un essai clinique implique l'utilisation de plusieurs médicaments expérimentaux.

- Coopération des états membres pour l'évaluation du rapport annuel de sécurité
- SUSAR notifiée uniquement de manière indirecte par l'intermédiaire du module EVCTM.
- Suppression de l'envoi des informations de vigilance aux comités d'éthique et aux investigateurs (SUSAR et déclaration semestrielle)
- Soumission du DSUR dans la base de données Eudravigilance (CT module)

Pour le premier point, il n'y aura pas d'impact puisque les informations présentes dans l'annexe sont les mêmes que les informations de la guidance CT3. Les informations sont regroupées en un seul et même texte. Pour le second point, l'impact devrait être mineur puisque nous nous trouvons dans un cas particulier. Pour ce qui est de la coopération des états membres pour l'évaluation des DSUR, il est délicat de se prononcer sur l'incidence de ce changement. L'EMA n'as pas communiqué davantage sur ce point et les tenants et aboutissants de la collaboration entre les états membres demeurent inconnus. Pour les trois derniers points, ces nouveautés vont grandement simplifier le travail du promoteur. En effet l'activité de notification est très chronophage tant il est difficile de connaître les spécificités réglementaires de chaque pays ainsi que les informations souhaitées par les comités d'éthique. C'est certainement le changement qui va avoir le plus d'impact sur la pharmacovigilance des essais cliniques.

Afin de mieux comprendre cette simplification du circuit de communication, nous allons reprendre l'exemple de l'essai clinique pris précédemment et nous allons présenter le circuit des notifications avec le règlement européen.

## E. Impact de la nouvelle réglementation sur les activités de pharmacovigilance : un exemple pratique.

### 1. Les problématiques du circuit des notifications de sécurité avec la directive 2001/20/EC (SUSAR et DSUR).

Avec la directive, les notifications de sécurité, SUSAR ou DSUR, sont des processus complexes et chronophages. Quelle que soit l'entité à qui la notification de sécurité est effectuée, les prérequis en termes de transmission, de format, ou d'informations demandées sont à vérifier. Une préparation est donc nécessaire pour connaître les spécificités réglementaires de chaque pays impliqué dans l'étude pour la notification aux autorités compétentes et aux investigateurs. Une prise d'informations auprès de chaque comité d'éthique est aussi essentielle pour connaître leurs recommandations.

Cette préparation peut demander beaucoup de temps et de ressources en fonction de la taille de l'étude. Il est préférable de connaître toutes ces exigences avant l'inclusion du premier patient dans l'étude compte tenu des délais de notification des événements indésirables imposés par la réglementation, 7 jours et 15 jours.

Dans l'exemple pris pour la notification d'une SUSAR en section 2 et d'un DSUR en section 3 il fallait réaliser respectivement 13 notifications différentes pour la SUSAR et 19 notifications pour le DSUR.

Au vu du nombre d'échanges qu'il peut y avoir lors de la transmission d'une notification de sécurité, c'est une étape critique de leur gestion. Chez Stragen-Services, ces notifications sont réalisées conjointement par deux personnes, un pharmacovigilant et un chargé de qualité. Le pharmacovigilant est responsable de préparer les modalités de déclaration aux autorités compétentes, aux comités d'éthique et aux investigateurs ; à l'aide de ces informations, le chargé de qualité réalise les notifications sous la supervision du pharmacovigilant. Ce double contrôle permet de vérifier que toutes les notifications ont été faites aux différentes entités en respectant leurs prérequis.

## 2. Les solutions apportées par le règlement européen n°536/2014

### Pour la soumission des SUSARs :

Le promoteur d'un essai clinique conduit dans au moins un État membre de l'UE aura la responsabilité de notifier les SUSARs par voie électronique à la base de données Eudragilance. En termes de notification de SUSAR, c'est la seule obligation que le promoteur aura.

Le processus de notification à l'EMA ne change pas ; en revanche, les SUSARs seront notifiées indirectement aux autorités nationales compétentes uniquement par l'intermédiaire de l'EVCTM. C'est l'EMA qui sera chargée de transmettre la SUSAR aux états membres concernés. La notification des SUSARs aux comités d'éthique et aux investigateurs est supprimée du règlement. Récemment, une question-réponse a été publiée par l'EMA et clarifie ces deux derniers points. Concernant les comités d'éthique, si la réglementation locale le demande, le promoteur devra au moins fournir aux comités les SUSARs sous un format regroupé avec un résumé du profil de sécurité et de la balance bénéfice/risque de du médicament expérimental. Pour les investigateurs, même s'ils n'apparaissent pas dans la réglementation, l'EMA indique que le promoteur devrait notifier de manière concise et pratique. La notification aux investigateurs ne change donc pas par rapport à la directive.

### Pour la soumission des DSURs :

Le DSUR sera uniquement à soumettre à l'EMA. La soumission se fera par la base de données Eudravigilance. Une fois le rapport transmis à Eudravigilance, c'est l'EMA qui sera chargé de transmettre le DSUR aux états membres concernés. Les détails techniques de cette opération ne sont pas encore décrits. Des formations seront sûrement proposées par l'EMA quand le système sera mis à jour pour intégrer ces fonctions. Même si la notification aux comités d'éthique par le promoteur est supprimée, elle ne disparaît pas totalement. En effet, si la réglementation locale le permet, le comité d'éthique responsable peut être associé à l'évaluation du DSUR.

Reprenons l'exemple de notre essai clinique multicentrique mené dans 7 pays de l'UE précédemment évoqué. Si nous avons à notifier la même SUSAR avec le cadre réglementaire du règlement européen n°536/2014 une seule notification à l'EMA sera à réaliser. Il en est de même pour la soumission du DSUR qui serait uniquement à déposer sur Eudravigilance.

Avec ce changement dans la réglementation des essais cliniques, le processus de notification en place chez Stragen Services deviendra obsolète et il sera nécessaire de l'adapter et également de le simplifier.

## F. Le change control

Une entreprise est soumise à de nombreux changements mineurs ou majeurs, au cours de son existence (nouveau processus implémenté, turn-over du personnel...). Ces changements peuvent provenir de différentes sources, internes ou externes à l'entreprise. La mise en place ou la mise à jour d'un nouveau cadre réglementaire peut grandement impacter les processus en place dans une entreprise. Le système de maîtrise des changements, aussi appelé « *change control* », est un composant essentiel du système qualité qui permet d'évaluer les conséquences lors de l'implémentation de nouveaux processus ou de la modification de processus déjà en place.

### 1. Présentation du processus de « change control » et son application aux règlements

Chez Stragen Services, une procédure est en place depuis 2012. Plusieurs mises à jour ont été effectuées et la procédure est à ce jour à sa version 4. Son objectif est de décrire les différentes étapes du *change control* au sein de la société. Le « *change control* » suit six étapes.

### L'identification :

C'est la première étape ; lorsqu'un changement est identifié, une proposition regroupant les changements pertinents doit être préparée en suivant un formulaire interne appelé « *change request form* ». Il contient une description détaillée des changements proposés, les objectifs et analyse l'impact. Le créateur sera la personne en charge de suivre le projet jusqu'à sa mise en place et clôture.

### La classification :

C'est l'étape qui décide ou non si le changement identifié fera l'objet d'un *change control*. Dans un premier temps, il est vérifié que le changement peut potentiellement impacter l'organisation, les procédures internes, le système de Stragen Services ou le système d'un client.

### L'Évaluation/follow-up :

Dans cette étape, l'impact et les conséquences du changement sont évalués en abordant les incidences non seulement sur la société mais également sur les clients.

### La validation :

Les changements doivent être validés par le *general manager* ou le *pharmacovigilance manager*. Les changements non acceptés, sont retravaillés ou annulés. Les motifs du rejet seront renseignés dans la « *change control form* ».

### L'implémentation :

Quand les modifications sont approuvées, des dispositions adaptées sont prises pour s'assurer que tous les documents impactés sont revus. La personne en charge de suivre le processus doit s'assurer que les changements sont pleinement appliqués.

L'intégralité du processus de contrôle des changements est documentée dans la « *change control form* ».

Concernant la communication, les employés qui voient leurs processus impactés sont informés dans les meilleurs délais. Une documentation mise à jour est ensuite distribuée aux personnes affectées par le changement et les versions précédentes sont archivées.

Au moment de cette thèse, nous sommes à l'étape d'identification, nous allons présenter cette étape en détail dans la partie suivante.

## 2. Le change control appliqué au règlement le règlement UE n°536-2014

Les changements ont été identifiés dans le règlement UE n°536-2014, et ont déjà été décrits précédemment. Les changements qui impactent les processus de Stragen Service sont les suivants :

- SUSARs notifiées uniquement de manière indirecte par l'intermédiaire du module EVCTM.
- Suppression de l'envoi des informations de vigilance aux comités d'éthique et aux investigateurs (SUSAR et déclaration semestrielle)
- Soumission du DSUR dans la base de données Eudravigilance (CT module)

Une fois que les changements pouvant impacter l'entreprise sont identifiés, il faut déterminer quel processus, SOP ou WI sont concernés. Le tableau VI présente l'ensemble des SOP et des WI décrivant les activités cliniques.

Tableau VII Système documentaire des essais cliniques

<b>Documents</b> <b>Activités</b>	<b>SOP</b>	<b>Work Instruction</b>
Général		Wi-CT-06: <i>PV activities for new clinical trial</i>
Gestion des EvIGs et des SUSARs	<p>SSE/CT-01: <i>Management of Serious adverse events (SAEs), Serious Adverse Reactions (SARs) and Non-Serious adverse Adverse events during clinical trials</i></p> <p>SSE/CT-03: <i>Assesment of the expectedness, relatedness, and expedited reporting criteria for serious adverse events</i></p> <p>SSE/CT-04: <i>MedDRA coding of adverse events and adverse reactions in the context of clunical trials.</i></p>	<p>Wi-CT-01: <i>Data entry SAEs</i></p> <p>Wi-CT-02: <i>Filing AEA form</i></p> <p>Wi-CT-03: <i>Reporting SUSARs</i></p> <p>Wi-CT-05: <i>Blink breaking process</i></p>
Gestion d'un DSUR	SSE/CT-02: <i>Management of Development Safety Update Reports and Periodic Line-Listings</i>	Wi-CT-04: <i>Preparation of DSURs</i>
Saisie dans la base de données		Wi-CT-01: <i>Wi-CT-01 Data entry SAEs</i>

*Ci-dessus sont présenté l'ensemble des SOP et des WI utilisé chez Stragen Services pour les essais cliniques.*

Nous avons vu précédemment que le règlement impacte deux processus, la soumission de SUSAR et la soumission de DSUR. Chacune des SOP ou WI est donc revue pour identifier si ces processus sont évoqués ou non. Si les SOPs/WIs décrivent les processus de soumission de SUSAR ou de DSUR, elles devront être mises à jour.

Nous avons pu identifier que les SOP et WI suivantes devront être mises à jour :

- SSE/CT-01
- SSE/CT-02
- SSE/CT-03
- Wi-CT-02
- Wi-CT-03
- Wi-CT-04
- Wi-CT-06

Pour toutes ces SOP et WI, les informations relatives aux notifications aux autorités compétentes (autres que l'EMA), aux comités d'éthique et aux investigateurs devront être supprimées. La Wi-CT-04 décrit la soumission des DSURs, il faudra donc ajouter une section sur le processus de soumission par l'EVCTM.

Comme évoqué en section III, le calendrier d'application dépend de la confirmation de la fonctionnalité complète du système informatique. Il n'y a donc pas d'urgence pour mettre à jour le système documentaire de Stragen Services. Quand une date plus précise sera communiquée par l'EMA, un calendrier devra être établi dans un premier temps pour déterminer quelles sont les mises à jour prioritaires et dans quel délai elles doivent être réalisées. Puis une revue des SOP et WI pourra être initiée pour intégrer les changements évoqués précédemment. Les documents seront ensuite disponibles pour relecture et commentaires. Une fois les documents finalisés, ceux-ci seront présentés aux personnels en guise de formation aux nouveaux processus.

## Conclusion

Nous avons vu à travers cette thèse que la pharmacovigilance des essais cliniques repose sur un système de notifications de sécurité entre le promoteur d'une étude et trois entités : les autorités compétentes, les comités d'éthique et les investigateurs. Ces notifications de sécurité correspondent aux SUSARs et aux DSURs et permettent de déterminer si un médicament expérimental présente un risque pour le participant et de prendre les mesures nécessaires pour le protéger. Actuellement, la directive ne permet pas d'assurer l'uniformité dans les déclarations de sécurité et ce manque d'harmonisation est dommageable pour le promoteur lorsqu'il doit déclarer une SUSAR ou transmettre le DSUR d'un médicament expérimental. En effet, pour s'assurer de la bonne circulation de l'information, le promoteur doit engager un grand nombre de ressources pour connaître les prérequis réglementaires des notifications de sécurité pour chaque autorité ou comités locaux d'éthique. La communication d'informations relatives à la sécurité des patients, qui est la base de la pharmacovigilance des essais cliniques, devient alors un point critique puisque les risques d'erreurs sont nombreux.

Pour ce qui est de la pharmacovigilance, la mise en place du règlement UE n°536/2014 va permettre une grande simplification du circuit des notifications de sécurité. En effet, le promoteur transmettra ses SUSARs et DSURs par un seul canal, celui de la base de données Eudravigilance.

La mise en place de ce nouveau cadre réglementaire va impacter les processus en place chez Stragen Services. Même si les changements sont peu nombreux, ils vont impacter grandement la gestion des SUSARs et des DSURs. En effet, la majorité du système documentaire des essais cliniques devra être mise à jour avec une revue des SOPs et des WIs ainsi qu'une formation du personnel aux nouveaux processus. Aucune date n'est cependant prévue pour initier la mise à jour du système. En effet, bien que le règlement ait été adopté et soit entré en vigueur en 2014, il n'est toujours pas applicable à ce jour et nous restons en attente d'un calendrier plus précis de l'EMA. Aussi, suite aux résultats du référendum britannique sur le Brexit, l'EMA a mis en place un plan de continuité d'activité qui devrait permettre à l'autorité de poursuivre l'ensemble de ses missions. Dans ce cadre, une priorisation des activités de l'EMA a été élaborée. La mise en place du CTIS fait partie des activités avec le plus haut degré de priorité (37).

## **Bibliographie :**

1. OMS (Organisation Mondiale de la santé). Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments, disponible sur : <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6165f/s6165f.pdf> (page consultée le 21/08/2019).
2. EMA (European Medicines Agency). Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil, disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf) (page consultée le 04/04/2019).
3. Le code de Nuremberg, disponible sur : [https://www.loc.gov/rr/frd/Military\\_Law/pdf/NT\\_war-criminals\\_Vol-II.pdf](https://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf) (page consultée le 02/07/2019).
4. Shuster E. Fifty Years Later: The Significance of the Nuremberg Code. N Engl J Med. 1997 Nov 13 ;337(20) :1436–40.
5. Déclaration d'Helsinki de l'AMM (Association Médicale Mondiale). Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, disponible sur : [http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Declaration\\_Helsinki\\_2013.pdf/bbd74fa1-a232-40d6-9468-cf405129d1d8](http://www.frqs.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Declaration_Helsinki_2013.pdf/bbd74fa1-a232-40d6-9468-cf405129d1d8) (page consultée le 03/06/2019).
6. Poisson D. Déclaration d'Helsinki. Quelles nouveautés ? Laennec. 2002 ; Tome 50(1) : page 44–52.
7. Guideline for Good Clinical Practice, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r1-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf) (page consultée le 01/05/2019).
8. EMA (European Medicines Agency). Directive 2005/28/CE de la commission du 08-Avril-2005, disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0028&from=FR> (page consultée le 21/07/2019)
9. Union Européenne. Règlements, directives et autres actes législatifs, page disponible sur : [https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts\\_fr](https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_fr) (page consultée le 17/02/2019).
10. Loi Huriet-Sérusclat.
11. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
12. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
13. Académie Européenne des patients. Fabrication d'un médicament. Étape 1 : Avant la découverte, disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/decouverte-dun-medicament/fabrication-dun-medicament-etape-1-avant-la-decouverte/> (page consultée le 20/07/2019).
14. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médical). Médicament (développement du), disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement> (page consultée le 08/06/2019).
15. Ministère des Solidarités et de la Santé. Le développement du médicament. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament> (page consultée le 08/06/2019)

16. Académie Européenne des patients. Recrutement dans des essais cliniques disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/recrutement-dans-des-essais-cliniques/> (page consultée le 22/08/2019).
17. Code de la santé publique - Article R1123-4. Code de la santé publique.
18. EMA (European Medicines Agency). International conference harmonisation technical requirements registration pharmaceuticals human use, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-4.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf) (page consultée le 23/06/2019).
19. ICH (International Conference of Harmonisation). Multidisciplinary Guidelines, disponible sur : <https://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html> (page consultée le 04/06/2019).
20. Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS I Form, disponible sur : <https://cioms.ch/cioms-i-form/> (page consultée le 14/07/2019).
21. EMA (European Medicines Agency). E2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-15.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf) (page consultée le 03/06/2019).
22. AGES (Austrian Agency for Health and Food Safety). Guidance for the Submission and Conduct of Clinical Trials with Medicinal Products, page disponible sur : [https://www.medunigraz.at/fileadmin/forschen/kks/pdf/L\\_I209\\_Guidance\\_CT\\_submission\\_en.pdf](https://www.medunigraz.at/fileadmin/forschen/kks/pdf/L_I209_Guidance_CT_submission_en.pdf) (page consultée le 06/04/2019).
23. AFMPS (Agence Fédérale des Médicament et des Produits de Santé). Circular No. 586. To sponsors and applicants for clinical trials.pdf, disponible sur : <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/circular-586.pdf> (page consultée le 06/04/2019).
24. MEB (Medicines Evaluation Board). Reporting adverse events during clinical trials, disponible sur : <https://english.cbg-meb.nl/topics/mah-reporting-adverse-events-during-clinical-trials> (page consultée le 07/07/2019).
25. URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Raporty i sprawozdania, disponible sur : <http://www.urpl.gov.pl/en/node/913> (page consultée le 07/04/2019).
26. GOV.UK. Clinical trials for medicines: manage your authorisation, report safety issues, disponible sur : <https://www.gov.uk/guidance/clinical-trials-for-medicines-manage-your-authorisation-report-safety-issues> (page consultée le 24/06/2019).
27. EMA (European Medicines Agency). International conference harmonisation technical requirements registration pharmaceuticals human use, disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference->

harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\_en-26.pdf (page consultée le 07/07/2019)

28. BASG/AGES (Austrian Federal Office for Safety in Health Care). Guidance for the Submission and Conduct of Clinical trials (CT) with Medicinal Products, disponible sur : [https://www.medunigraz.at/fileadmin/forschen/kks/pdf/L\\_I209\\_Guidance\\_CT\\_submission\\_en.pdf](https://www.medunigraz.at/fileadmin/forschen/kks/pdf/L_I209_Guidance_CT_submission_en.pdf) (page consultée le 24/06/2019).

29. AFMPS (Agence Fédérale des Médicament et des Produits de Santé). Circular-593 disponible sur : <https://www.famhp.be/sites/default/files/downloads/Circular-593.pdf> (page consultée le 24/06/2019).

30. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Modalités d'envoi des dossiers, disponible sur : [https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Organisation/Modalites-d-envoi-des-dossiers/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Organisation/Modalites-d-envoi-des-dossiers/(offset)/1) (21/07/2019).

31. CCMO (Central Committee on Research Involving Human Subjects). Development Safety Update Report Investigator, disponible sur : <https://english.ccmo.nl/investigators/during-and-after-the-research/development-safety-update-report> (page consultée le 21/07/2019).

32. GOV.UK.Clinical trials for medicines : manage your authorisation, report safety issues, disponible sur : <https://www.gov.uk/guidance/clinical-trials-for-medicines-manage-your-authorisation-report-safety-issues> (page consultée le 06/04/2019).

33. Nouveau Règlement européen sur les essais cliniques, disponible sur : <https://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20140923NouveauReglementEssaisCliniques.pdf> (page consultée le 04/07/2019).

34. EMA (European Medicines Agency). Clinical Trial Regulation, disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation> (page consultée le 07/04/2019).

35. EMA (European Medicines Agency). Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC, disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2012\\_07/impact\\_assessment\\_part1\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2012_07/impact_assessment_part1_en.pdf) (page consultée le 07/04/2019).

36. Règlement (UE) n° 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, disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=GA> (page consultée le 04/04/2019).

37. EMA (European Medicines Agency). European Medicines Agency Brexit Preparedness Business Continuity Plan, disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-brexit-preparedness-business-continuity-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-brexit-preparedness-business-continuity-plan_en.pdf) (page consultée le 02/09/2019).

**TITRE**

**LA PHARMACOVIGILANCE DANS LES ESSAIS  
CLINIQUES : ORGANISATION ET IMPACT DU  
RÈGLEMENT N°536/2014**

**Thèse soutenue le 30 Septembre 2019**

**Par Alexandre MARIANNA**

**RESUME :**

La pharmacovigilance correspond à la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce en permanence, avant et après la commercialisation des médicaments, et constitue un élément essentiel du contrôle de la sécurité des médicaments.

En Europe, c'est la directive 2001/20/EC qui est le texte de référence pour la pharmacovigilance des essais cliniques. Une mise à jour de la réglementation va cependant être mise en place : le nouveau Règlement Européen n°536/2014. Il a pour but d'assurer un plus haut niveau d'harmonisation des règles de conduite des essais cliniques dans l'Union Européenne.

L'objectif de ce travail est de présenter l'organisation de la pharmacovigilance dans les essais cliniques et d'évaluer l'impact que pourrait avoir le Règlement Européen n°536/2014 sur cette activité.

Même si pour la pharmacovigilance, les changements apportés par ce nouveau cadre réglementaire sont peu nombreux, ils sont néanmoins non négligeables. En effet le règlement impacte grandement les notifications de sécurité et devrait simplifier les activités de pharmacovigilance du promoteur.

**MOTS CLES** : pharmacovigilance, essais cliniques, réglementation

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
Mme. Coumba NDIAYE	Maitre de Conférences en Épidémiologie et Santé publique	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/>
M. Alexandre MONIN	Pharmacien chez Stragen Services	<b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/>
		<b>Thème</b> <input type="checkbox"/>

<b><u>Thèmes</u></b>	<b>1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 – Biologie</b>	<b>2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition ⑥ – Pratique professionnelle</b>
----------------------	---	--

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 Septembre 2019

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>Présenté par : Alexandre MARIANNA</p> <p>Sujet : LA PHARMACOVIGILANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES : ORGANISATION ET IMPACT DU RÈGLEMENT N°536/2014</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Mme. Isabelle LARTAUD Professeur des Universités en Pharmacologie      Juges : Mme. Coumba NDIAYE Maître de Conférences en Épidémiologie et Santé publique      Mme. Nadine PETITPAIN Praticien Hospitalier au CRPV de Nancy      M. Alexandre MONIN Pharmacien chez Stragen Services</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 26 Août 2019</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse Co-Directeur de Thèse</p> <p align="center"> <i>Mme LARTAUD</i>      <i>M. Monin</i>      <i>Mme NDIAYE</i> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 30.08.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pr. Raphaël DUVAL</b> </p>	<p align="right">Vu, Nancy, le - 6/09/2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Pierre MUTZENHARDT</b> </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 10832</p>