



HAL
open science

Particularités des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante

Justine Jacquot

► **To cite this version:**

Justine Jacquot. Particularités des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042682

HAL Id: hal-04042682

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042682>

Submitted on 23 Mar 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 24 juin 2022, sur un sujet dédié à :

**PARTICULARITÉS RÉGLEMENTAIRES DES ESSAIS
CLINIQUES PORTANT SUR LES MÉDICAMENTS DE
THÉRAPIE INNOVANTE**

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par **Justine JACQUOT**

né(e) le 24/03/92 à Nancy

Membres du Jury

Président : Mr Philippe MAINCENT, Professeur des Universités – Université de Lorraine

Juges : Mme Caroline LAROYE, Maître de conférences des universités - Praticien
Hospitalier, Docteur en Pharmacie

Mme Chrystel MARTON, Docteur en Pharmacie

Mme Elodie SIMON, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication
Innovation pédagogique
Référente ADE
Référente dotation sur projet (DSP)
Référent vie associative

Aline BONTEMPS
Alexandrine LAMBERT
Virginie PICHON
Marie-Paule SAUDER
Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

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

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

Pierre LEROY
Philippe MAINCENT
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrick MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 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
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
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

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
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
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

*Section CNU **

ENSEIGNANTS (suite)

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
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 ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

Pauline GILSON 82 *Biologie cellulaire oncologique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* 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

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) 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

Au Directeur de cette thèse,

Monsieur Philippe Maincent, Professeur Universitaire émérite de la Faculté de Pharmacie de Nancy, qui me fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour vos enseignements lors de mes études et pour votre disponibilité lors de la rédaction de cette thèse.

Aux membres de mon jury de thèse,

Madame Caroline Laroye, membre du jury, Docteur en Pharmacie et Maître de conférences des universités – Praticien Hospitalier. Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Madame Chrystel Marton, membre du jury et Docteur en Pharmacie. Merci pour ton enthousiasme vis-à-vis de mon sujet et merci de faire partie de mon jury de thèse.

Madame Elodie Simon, membre du jury et Docteur en Pharmacie. Merci d'être présente pour cette étape importante et en plus, en première ligne.

A mon papy,

Je te dédie cette thèse. Tu dois être si fier de moi là où tu es car je sais à quel point c'était important pour toi que je réussisse mes études. Je sais que tu n'es pas si loin.

A mes petites sœurs,

J'espère que vous serez fières de moi pour le long chemin parcouru.

A Delphine, Stéphane, Charlie et Mathilda,

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre présence et votre soutien à différents moments de ma vie. Vous avez toujours été à l'écoute et vous avez toujours pris le temps de m'aider dans mes choix, autant professionnels que personnels.

A Tristan,

Je te remercie d'être à mes côtés et de me soutenir dans tous mes projets professionnels et personnels.

A mes copines de fac,

Esther et Margot, sans qui les cours auraient manqué d'un peu de fun.

A mes deux collègues préférées,

Alisson et Elodie (qui n'est pas que docteur en pharmacie !), qui sont devenues aujourd'hui mes amies. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que l'on partage et surtout pour vos précieux conseils.

A tous mes collègues,

Dans toutes mes expériences professionnelles, je tiens à remercier les personnes dont j'ai croisé le chemin, qui m'ont accompagné et m'ont fait grandir. C'est grâce à vous tous si je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

A mes amies,

Emilie, Kelly, Louise, Mégane et Sophie, pour leur amitié et tous les bons moments passés ensemble. Vous êtes toutes un exemple pour moi.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
1. HISTOIRE DU MÉDICAMENT BIOLOGIQUE.....	2
1.1 Différences entre les médicaments traditionnels et les médicaments biologiques (11).....	5
1.1.1 Une structure moléculaire complexe.....	5
1.1.2 Une méthode de fabrication contrôlée	6
1.1.3 L'immunogénicité	6
1.2 Point de vue réglementaire	7
1.2.1 Les médicaments immunologiques	9
1.2.2 Les médicaments dérivés du sang et du plasma humain.....	10
1.2.3 Les médicaments issus de procédés biotechnologiques spécifiques.....	10
1.2.3.1 Médicaments issus de la technologie de l'ADN recombinant.....	11
1.2.3.2 Médicaments issus de l'expression contrôlée de gènes	12
1.2.3.3 Méthodes à base d'hybridome	12
1.2.4 Les médicaments de thérapie innovante (MTI)	12
1.2.4.1 Les médicaments de thérapie cellulaire somatique.....	12
1.2.4.2 Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire	13
1.2.4.3 Les médicaments de thérapie génique	13
1.2.4.4 Les médicaments de thérapie innovante combinés.....	14
2. RÉGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LES MTI	15
2.1 Recommandations du Conseil International de l'Harmonisation (23).....	15
2.2 Développement du candidat médicament en France	19
2.2.1 Avant la première administration à l'Homme	20
2.2.1.1 Études précliniques.....	20
2.2.1.2 Détermination de la dose pour les premières administrations à l'Homme	20
2.2.2 Procédure de demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM en France	21
2.2.2.1 Documentation nécessaire pour constituer le dossier	22
2.2.2.2 Que se passe t'il après la soumission du dossier ?.....	41
2.2.3 Procédure de demande d'autorisation d'essai clinique en France par le CPP.....	42
2.2.3.1 Documentation nécessaire pour constituer le dossier	42
2.2.3.2 Procédure de dépôt du dossier au CPP.....	46
2.3 Demande d'autorisation d'essai clinique selon le Règlement européen N°536/2014 sur les essais cliniques de médicaments en Europe	48
2.3.1 Historique	48
2.3.2 Partie I du dossier (45).....	51
2.3.3 Partie II du dossier (46).....	52
2.3.4 Principes généraux pour la validation (42)	54
2.3.5 Rapport d'évaluation de la partie I	55
2.3.6 Rapport d'évaluation pour la partie II.....	56
2.3.7 Décision relative à l'essai clinique.....	56
2.3.8 Discussion autour du nouveau règlement	57
3. COMPARAISON DE LA RÉGLEMENTATION SUR LES MTI HORS EUROPE	60
3.1 Environnement réglementaire des MTI aux États-Unis	60
3.2 Environnement réglementaire des MTI au Canada	63
3.3 Environnement réglementaire des MTI en Chine	65
3.4 Environnement réglementaire des MTI au Japon.....	66
3.5 Environnement réglementaire des MTI en Corée du sud	68

CONCLUSION 71

BIBLIOGRAPHIE..... 73

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Différences de structure entre les médicaments « classiques » et les médicaments biologiques	6
Figure 2 Principe de l'ADN recombinant (18)	11
Figure 3 Classification des produits biologiques (22)	15
Figure 4 Étapes de développement d'un médicament (24)	19
Figure 5 Évolution de la loi sur les essais cliniques dans l'Union Européenne	48
Figure 6 Lois et règlements définissant le périmètre des MTI aux États-Unis.....	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I Récapitulatif des différentes classes de médicaments biologiques.....	8
Tableau II Recommandations ICH spécifiques aux médicaments biologiques.....	18
Tableau III Documents à fournir en fonction du statut du produit à l'étude (31).....	33
Tableau IV Compétences respectives des autorités compétentes et des comités d'éthique pour l'évaluation des documents (44).....	50
Tableau V Liste des pièces constitutives de la partie I	52
Tableau VI Liste des pièces constitutives de la partie II	53
Tableau VII Schéma des délais pour une demande d'autorisation clinique en utilisant la procédure nationale et en utilisant le nouveau règlement européen	58
Tableau VIII Récapitulatif des différentes réglementations des MTI en fonction des pays	70

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ADME : Absorption – Distribution – Métabolisme - Elimination

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARN : Acide RiboNucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

BCG : Bacille Calmette et Guérin

BI : Brochure Investigateur

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAT : Comité pour les thérapies innovantes

CBER : Center for Biologics Evaluation and Research (= Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques)

CDER : Center for Drugs Evaluation and Research (= Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments)

CEE : Communauté Economique Européenne

CFR : Code of Federal Regulations (= Code réglementaire fédéral)

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

COVID : COronaVirus Infectious Disease

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code la Santé Publique

CTD : Common Technical Documentation

CTIS : Clinical Trial Implementation System

DME : Dossier du Médicament Expérimental

DPA : Dose Pharmacologiquement Active

EMA : European Medicines Agency (= Agence Européenne du Médicament)

FDA : Food and Drug Administration (= Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FDCA : Federal, Drug and Cosmetic Act (= Loi fédérale sur l'alimentation, les médicaments et cosmétiques)

HED : Human Equivalent Dose (= Dose Equivalente Humaine)

ICH : International Conference Harmonization

IND : Investigational New Drug

IRB : Institutional Review Board (= comité d'éthique)

LEEM : LEs Entreprises du Médicament

MABEL : Minimum Anticipated Biological Effect Level (= Niveau minimum d'effet biologique anticipé)

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (= Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementaires)

MSRD : Maximum Recommended Starting Dose (= Dose initial maximale recommandée)

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

NMPA : National Medical Products Administration (= Administration nationale des produits médicaux)

NOAEL : Non Observed Adverse Effect Level (= Dose sans effet nocif observable)

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PHS : Public Health Service

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PMD : Pharmaceuticals and Medical Devices (= Produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux)

PT : Preferred Term (= terme préférentiel)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGPD : Règlement général sur la protection des données

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

SOC : System Organ Classes (= discipline médicale)

UE : Union Européenne

INTRODUCTION

La richesse du monde vivant n'est plus à démontrer. Au fil des périodes historiques, l'Homme a utilisé les ressources animales et végétales pour se soigner. On parle de médicament biologique puis la définition a dû être modulée au fil de l'évolution des techniques. Cette évolution a permis de couvrir des besoins médicaux non satisfaits jusqu'ici. Depuis les années 2000, tous ces nouveaux traitements sont regroupés dans la classe des médicaments de thérapie innovante.

Les autorités se sont adaptées et ont créé un nouveau cadre réglementaire, à la fois strict face à ces nouveaux médicaments qui ne ressemblent pas aux médicaments chimiques pour assurer la sécurité des patients, tout en favorisant l'accès aux patients dans l'attente d'un traitement.

Avant que les patients puissent bénéficier de ces traitements, le futur médicament doit passer différentes étapes, on parle de recherche préclinique, qui permet de tester le comportement du produit sur des cellules en culture et chez l'animal. Si les résultats ne montrent pas d'alertes sur la sécurité, le développement clinique peut commencer, c'est-à-dire que la molécule pourra être administrée chez l'Homme. Une autorisation de l'autorité compétente et du comité d'éthique dans le pays où l'étude va se dérouler sont obligatoires. En fonction de la zone géographique choisie, les délais d'autorisation et les modalités de soumission ne seront pas les mêmes.

Cette thèse aura pour but d'exposer les particularités réglementaires des demandes d'autorisations cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante. Dans la première partie, l'histoire du médicament biologique sera retracée pour nous permettre de mieux comprendre la réglementation portant sur les médicaments de thérapie innovante. La deuxième partie présentera les modalités des demandes d'autorisations cliniques en France puis en Europe avec la volonté d'harmoniser les pratiques et la troisième partie nous permettra de faire un comparatif des réglementations à l'international.

1. HISTOIRE DU MÉDICAMENT BIOLOGIQUE

Avant de définir les médicaments contenant du vivant comme médicaments biologiques, il était compliqué de cadrer les activités réglementaires portant sur ces médicaments qui n'avaient pas vraiment d'étiquettes. Pour cela, il est nécessaire de comprendre la genèse des médicaments basés sur le vivant.

Les médicaments biologiques font appel, au sens strict, à l'extraction d'une substance à partir de produits naturels d'origine végétale (le principe actif de l'aspirine, l'acide acétylsalicylique, a été extrait pour la première fois des feuilles de saule par Hippocrate en 400 avant J.C puis des fleurs de reine-des-prés au moyen âge), fongique (cyclosporine), animale ou minérale, et sont regroupés sous le nom de biomédicaments, à l'inverse des autres médicaments dont le principe actif provient d'une synthèse chimique. (1)

L'utilisation du vivant pour soigner des affections existe depuis la nuit des temps. En effet, dès la plus haute antiquité, les patients sont soignés par opothérapie (du grec opos, suc et therapeia, traitement) en utilisant des extraits d'organes d'origine animale. Dans la mythologie, la moelle de lion était censée donner force et vigueur et cette tradition perdure au fil des périodes puisqu'encore vers 1890, la moelle de bœuf était conseillée pour lutter contre le rachitisme. (2)

A la fin du XIX^{ème} siècle, la sérothérapie est découverte en France et en Allemagne et permet la reconnaissance spécifique d'un antigène pour le neutraliser. Cette technique a valu le prix Nobel de médecine en 1901 à Von Behring (3) et a été utilisée chez l'homme pour traiter la diphtérie en premier puis largement utilisés pour prévenir ou traiter des maladies infectieuses (tétanos, rage).

Ce n'est qu'en 1919 que le terme « biotechnologie » est introduit pour décrire l'utilisation de nouvelles techniques appliquées au vivant pour la transformation industrielle de matières premières en produits à l'aide d'organismes vivants. Ce terme a été créé par un ingénieur agricole hongrois dans un ouvrage sur la production, à grande échelle, de viande et de lait dans les fermes (4). Étymologiquement, « biotechnologie » résulte de l'association des

mots grecs bios (qui a trait à la vie) et technikos (impliquant les connaissances et compétences humaines). (5)

Même si le terme « biotechnologie » est récent, les techniques se fondent sur des savoir-faire anciens. Dès la préhistoire, avec l'arrivée de l'agriculture, commencent le croisement et la sélection empirique des espèces végétales et animales pour une productivité optimisée et une meilleure qualité. Le brassage de la bière, l'opération pour transformer le raisin en vin, la transformation de la farine en pain ou la fabrication de fromages mettent en jeu des procédés de fermentation et l'utilisation des micro-organismes.

C'est au XVIIIème siècle que débutent les premières descriptions de micro-organismes et les premières recherches sur leur rôle et leurs utilisations. Le médecin britannique Edward Jenner pose les jalons de la vaccination en pratiquant en 1796, la première inoculation du vaccin contre la variole. Louis Pasteur prend la suite des travaux et établit le principe de la vaccination préventive et de l'immunisation. Il réalise à partir de 1885 les premiers essais du vaccin contre la rage chez l'homme. Le français s'illustre également dans les biotechnologies par les apports de ses travaux sur la fermentation et l'asepsie, poussant la porte de la microbiologie à l'ère industrielle. (5)

Une des premières utilisations des procédés biotechnologiques à grande échelle a été réalisée après la découverte par hasard de la pénicilline par Alexandre Flemming en 1928. En effet, il découvre que le champignon naturellement synthétisé par la moisissure *Penicillium Notatum* produit une substance toxique pour les bactéries, qu'il renomme « pénicilline ». Cependant, la quantité synthétisée naturellement par ce champignon est largement insuffisante, notamment durant la Seconde Guerre mondiale, où des milliers de soldats meurent d'infections bactériennes. Des recherches ont permis de mettre au point des techniques de production de pénicilline à grande échelle en optimisant les conditions de développement (sélection des souches, criblage, ...). (6)

En parallèle, d'autres recherches de la fin du XIXème siècle, notamment celles de Robert Koch avec le bacille de Koch, agent de la tuberculose et de Gregor Mendel, père

fondateur de la génétique, ont permis d'aboutir à des progrès spectaculaires dans les connaissances de la microbiologie et de la génétique.

Toutes ces nouvelles connaissances ont été accompagnées de la découverte de la structure de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) par Watson et Crick en 1953 et ont donné naissance à la biotechnologie moderne telle que définie aujourd'hui par l'Organisation des Nations Unies (ONU) comme « toute application technologique utilisant des systèmes biologiques, des organismes vivants ou dérivés, pour produire ou modifier des produits et des procédés ». (5)

Le premier médicament biologique, introduit sur le marché national français en 1984, à avoir été entièrement fabriqué par les techniques de biotechnologie est l'insuline, utilisée pour lutter contre le diabète. (7) En 1923, cette hormone était produite par extraction à partir de pancréas de bœuf et de porc. Rapidement, des questions se posent concernant la quantité produite qui est trop faible par rapport à la demande, mais aussi les effets sur le long terme de l'administration chez l'homme d'une hormone animale. En 1955, l'insuline est une des premières protéines à être complètement séquencée puis synthétisée chimiquement en 1958. En 1978, grâce à Herbert Boyer, l'insuline est produite synthétiquement grâce à l'insertion de son gène dans le génome de la bactérie *Escherichia coli*. Cette technique permet de s'affranchir de la source animale et de la synthèse chimique.

Les antibiotiques et l'insuline ont ainsi été les premières molécules mises au point à partir de nouvelles techniques biotechnologiques. D'autres médicaments ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients au fil des années : le trastuzumab, anticorps monoclonal, mis sur le marché pour traiter le cancer du sein HER2+ (8), la mise au point d'un vaccin pour la prévention du cancer du col de l'utérus (9), l'apparition des antirétroviraux dans les années 1980 en utilisant le séquençage du génome du virus du SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis) pour identifier les cibles pharmacologiques. Aujourd'hui, les vaccins contre la grippe sont développés grâce à des génomes reproduits synthétiquement pour pouvoir optimiser la production de ce type de vaccins. La crise de l'infection au coronavirus (COVID-19) a permis également de mettre en lumière la technique de l'ARN (Acide RiboNucléique) messenger pour produire le vaccin COMIRNATY de Pfizer notamment (10).

Grâce à ces différentes approches et par le développement des connaissances, on commence à distinguer les différences de ces biomédicaments par rapport à des molécules traditionnelles.

1.1 Différences entre les médicaments traditionnels et les médicaments biologiques (11)

Les médicaments « classiques » sont synthétisés grâce à des procédés chimiques, comme le paracétamol, alors que les biomédicaments proviennent d'une source naturelle vivante. Cette différence est assez clivante et permet de bien distinguer les deux. Cependant, la complexité de ces nouveaux médicaments doit être décrite pour bien comprendre les réglementations qui en émanent.

1.1.1 Une structure moléculaire complexe

Les médicaments chimiques sont produits par synthèse organique, c'est-à-dire, un enchainement de réactions chimiques, permettant d'obtenir des produits finaux que l'on peut isoler pour récupérer un principe actif, le futur médicament. Ce sont des petites molécules qui ont un faible poids moléculaire et qui sont facilement caractérisables et reproductibles.

Les protéines représentent une part importante des produits disponibles dans la classe des biomédicaments. Par définition, une protéine est un assemblage d'acides aminés (constituant essentiel des matières organiques et des êtres vivants) et donc une grosse molécule qui, selon l'ordre des acides aminés, déterminera l'activité biologique. La modification d'un seul acide aminé dans la structure primaire peut entraîner l'effet inverse dans le mode d'action et passer l'activité agoniste d'un récepteur en une activité antagoniste. Leur poids moléculaire peut être 200 000 fois plus gros qu'un médicament chimique avec une structure complexe de protéines en trois dimensions, ce qui entraîne une variabilité énorme. La séquence d'acides aminés constitue la structure primaire de la protéine. Du fait des contraintes entre les liaisons des acides aminés, la chaîne se replie et forme différentes conformations dans l'espace, on parle de structures secondaires, tertiaires et quaternaires.

L'équilibre de ces structures est fragile, il faut donc bien maîtriser l'environnement du médicament et donc la température, et l'exposition à la lumière. Les protéines peuvent aussi interagir entre elles et s'agréger qui peuvent avoir des conséquences sur l'efficacité du biomédicament.



Figure 1 Différences de structure entre les médicaments « classiques » et les médicaments biologiques

1.1.2 Une méthode de fabrication contrôlée

Les procédés chimiques pour la fabrication des médicaments traditionnels sont reproductibles et maîtrisés avec un résultat qui est toujours le même. Contrairement à ce type de médicament, la production du médicament biologique fait partie intégrante de la caractérisation. Les conditions de production sont donc très importantes car la moindre variation peut entraîner des modifications sur le produit fini. On parle de micro hétérogénéité, étant donné que plusieurs formes peuvent être obtenues formant une population mixte de produits.

1.1.3 L'immunogénicité

Toutes les protéines ont un potentiel immunogène, c'est-à-dire qu'elles peuvent entraîner une réaction immunitaire. Cette réponse peut entraîner des conséquences allant de la réaction de tolérance aux anticorps formés, jusqu'à l'inefficacité thérapeutique lorsque les anticorps formés sont neutralisants.

Du fait de toutes ces différences majeures, ce type de médicament ne rentrent pas dans la définition classique du médicament, la réglementation a dû être adaptée pour cadrer le statut de ces médicaments biologiques.

1.2 Point de vue réglementaire

L'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (12) définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Cette définition est commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne, ce qui permet d'harmoniser les règles qui s'appliquent aux médicaments en Europe, notamment les autorisations d'essais cliniques et de mise sur le marché par la suite.

Cette définition est bien trop généraliste pour définir les particularités du médicament biologique, le Code de la Santé Publique précise les détails dans une autre définition. D'après l'article L5121-1 (13), « On entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Sous cette définition sont donc regroupées plusieurs catégories de médicaments comme l'insuline, les vaccins, les anticorps monoclonaux... La définition ci-dessus est complétée dans la directive 2003/63/CE (14) (modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain) par : « Sont considérés comme médicaments biologiques: les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe ».

Tableau I Récapitulatif des différentes classes de médicaments biologiques

Classe pharmaceutique	Indication	Mode d'action	Exemples de biomédicaments commercialisés
Vaccins (vivants atténués ou inactivés, à ARN messenger)	Protection contre les maladies virales ou bactériennes	Augmenter la réponse immunitaire	Comirnaty® (Vaccin à ARNm contre le virus de la COVID-19) VaxigripTetra® (Vaccin inactivé contre le virus de la grippe) Stamaril® (Vaccin atténué contre la fièvre jaune)
Anticorps monoclonaux	Oncologie, maladies inflammatoires chroniques	Les anticorps reconnaissent précisément un virus ou une bactérie, s'y attachent et le signalent ainsi au reste du système immunitaire qui va se charger de l'éliminer.	Cimzia® (Polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite axiale, rhumatisme psoriasique, psoriasis)
Insuline	Diabète	Diminution de la glycémie	Humalog®
Enzymes métaboliques	Métabolisme cellulaire	Faciliter une réaction métabolique	Naglazyme® (mucopolysaccharidose)
Facteurs plasmatiques	Traitement correcteur de l'hémostase	Remplacement d'un facteur de coagulation	Kogenate® (Facteur VIII)

Hormones et facteurs de croissance	Anémie	Action sur la moelle osseuse pour stimuler la fabrication de l'hémoglobine et des globules rouges	Aranesp® (Erythropoïétine)
	Aider à la fécondation	Stimuler le développement folliculaire	Luveris® (Gonadotrophine)
	Neutropénie	Stimuler la croissance des globules blancs	Neulasta® (G-CSF)
	Retard de croissance	Liaison à l'hormone de croissance	Omnitrope® (Somatotropine)
	Oncologie	Modulation de l'activité des cellules	Proleukin® (Cytokine)
Protéines de fusion	Anti-TNFα	Inhibition de l'activité biologique du facteur nécrosant des tumeurs	Enbrel®

1.2.1 Les médicaments immunologiques

Selon la directive 2001/83/CE (15), les médicaments immunologiques sont définis comme : « Tout médicament consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes :

a) les vaccins, toxines ou sérums recouvrant notamment :

i) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active tels que le vaccin anticholérique, le BCG, le vaccin antipoliomyélitique, le vaccin antivariolique ;

ii) les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité, comprenant notamment la tuberculine ainsi que la tuberculine PPD, les toxines utilisées pour les tests de Schick et de Dick, la brucelline ;

iii) les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive tels que l'antitoxine diphtérique, la globuline antivariolique, la globuline antilymphocytaire ;

b) les produits allergènes étant tout médicament destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ».

1.2.2 Les médicaments dérivés du sang et du plasma humain

Selon la directive 2001/83/CE (15), les médicaments dérivés du sang sont définis comme « tout médicament préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants. [...] Ils comprennent notamment :

a) Les médicaments issus du fractionnement du plasma ;

b) Le plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel [...]. »

1.2.3 Les médicaments issus de procédés biotechnologiques spécifiques

Les médicaments définis dans cette partie entrent dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 (16). Ils sont divisés en trois catégories :

- Médicaments issus de la technologie de l'ADN recombinant,
- Médicaments issus de l'expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères,
- Méthodes à base d'hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux.

1.2.3.1 Médicaments issus de la technologie de l'ADN recombinant

La technique de l'ADN recombinant consiste à isoler un gène humain d'intérêt ayant un potentiel thérapeutique puis l'introduire dans un organisme vivant (bactérie, levure ou lignée cellulaire) permettant ainsi d'obtenir des protéines en grande quantité dans des conditions contrôlées. (17)

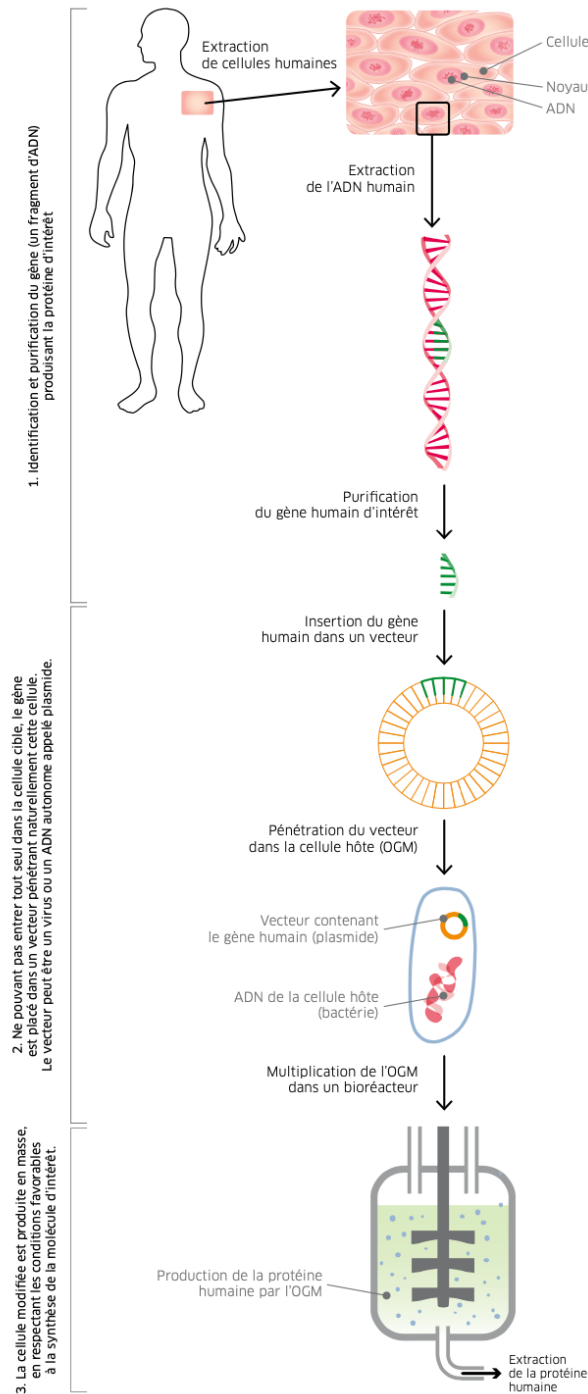


Figure 2 Principe de l'ADN recombinant (18)

1.2.3.2 Médicaments issus de l'expression contrôlée de gènes

L'expression des gènes correspond à l'ensemble des mécanismes mis en œuvre pour exprimer les gènes nécessaires à chaque étape dans la vie d'une cellule. L'expression contrôlée des gènes désigne toute modification de cette régulation naturelle.

1.2.3.3 Méthodes à base d'hybridome

La technologie des hybridomes est une méthode de production en masse d'anticorps dans une lignée cellulaire hybride générée à partir de la fusion de lymphocytes B produisant des anticorps avec une lignée cellulaire de myélome immortalisée, que l'on appelle à présent cellule d'hybridome. L'hybridome conserve les deux propriétés des cellules mères, la sécrétion d'anticorps et la multiplication dans un milieu de culture approprié. Comme chaque lymphocyte B produit un anticorps unique, le clonage des cellules uniques des hybridomes peut être utilisé pour générer une bibliothèque diversifiée d'anticorps monoclonaux uniques à grande échelle. (19)

1.2.4 Les médicaments de thérapie innovante (MTI)

C'est le règlement européen 1394/2007 (20) qui créé en 2007 une nouvelle classe complexe de médicaments : les médicaments de thérapie innovante. Ce terme regroupe quatre catégories de médicaments : les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire, de l'ingénierie tissulaire, de la thérapie génique et éventuellement ceux couplés à des dispositifs médicaux.

1.2.4.1 Les médicaments de thérapie cellulaire somatique

Selon la directive 2009/120/CE (21) de la commission du 14 septembre 2009, les médicaments de thérapie cellulaire somatique sont des médicaments biologiques qui présentent les caractéristiques suivantes :

« a) contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des

cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur ;

b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective. »

Les conditions (a) et (b) sont inclusives.

Une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne une modification des propriétés biologiques ou fonctions initiales.

1.2.4.2 Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire

Selon le règlement européen 1394/2007 (20), les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire contiennent des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en sont constitués, et qui sont présentés comme possédant des propriétés leur permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain ou sont utilisés chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. Les cellules ou tissus présentent les caractéristiques suivantes :

« a) les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.

b) les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur. »

1.2.4.3 Les médicaments de thérapie génique

Selon la directive 2009/120/CE (21) de la commission du 14 septembre 2009, les médicaments de thérapie génique sont des médicaments biologiques qui présentent les caractéristiques suivantes :

« a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;

b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence. »

Les deux conditions doivent être réunies pour que la définition s'applique.

Les vaccins contre des agents infectieux transmissibles ne sont pas considérés comme des MTI.

1.2.4.4 Les médicaments de thérapie innovante combinés

Un médicament de thérapie innovante combiné est un MTI comme décrit ci-dessus et qui répond également aux conditions suivantes :

« il doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE, et

- sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou
- sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités. »

Les médicaments biologiques, bien que considérées réglementairement comme des molécules, représentent un nouvel arsenal thérapeutique majeur, qui va permettre de cibler les traitements et soigner des maladies rares ou non soignées jusqu'ici.

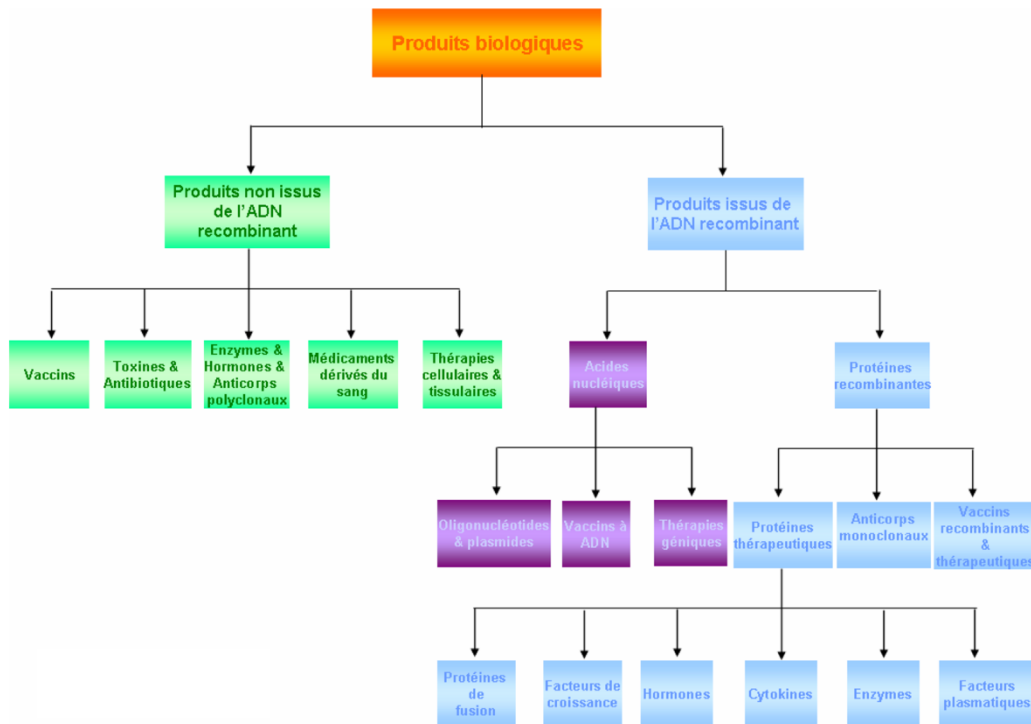


Figure 3 Classification des produits biologiques (22)

2. RÉGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LES MTI

Comme nous avons pu le voir dans la première partie, les médicaments biologiques répondent aux définitions classiques avec des particularités complexes supplémentaires. Du développement jusqu'à la mise sur le marché et même post-commercialisation avec le recueil des données de vigilance, les médicaments biologiques doivent respecter le contexte réglementaire général ainsi que la réglementation spécifique à chaque catégorie.

2.1 Recommandations du Conseil International de l'Harmonisation (23)

Le Conseil International de l'Harmonisation (ICH) a été créé pour être une association internationale. La prise de conscience de l'importance d'une évaluation indépendante des médicaments avant leur mise sur le marché s'est faite à des moments différents selon les régions. Cependant, dans de nombreux cas, cette prise de conscience a été motivée par des tragédies, comme celle de la thalidomide en Europe dans les années 1960.

Pour la plupart des pays, qu'ils aient ou non initié des contrôles d'enregistrement des produits plus tôt, les années 1960 et 1970 ont été marquées par une augmentation rapide des lois, des réglementations et des directives relatives à la communication et à l'évaluation des données sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des nouveaux médicaments. À l'époque, l'industrie pharmaceutique s'internationalisait et recherchait de nouveaux marchés mondiaux ; toutefois, les divergences entre les exigences techniques des différents pays étaient telles que l'industrie jugeait nécessaire de reproduire de nombreuses procédures d'essai longues et coûteuses pour commercialiser de nouveaux produits à l'échelle internationale.

Le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser la réglementation a été motivé par les préoccupations liées à l'augmentation des coûts des soins de santé, à l'escalade des coûts de recherche et développement et à la nécessité de répondre aux attentes du public qui souhaite que les nouveaux traitements sûrs et efficaces soient mis à la disposition des patients qui en ont besoin dans un délai minimal.

L'harmonisation des exigences réglementaires a été lancée par l'Europe dans les années 1980. Le succès obtenu en Europe a démontré que l'harmonisation était réalisable. Dans le même temps, des discussions ont eu lieu entre l'Europe, le Japon et les États-Unis sur les possibilités d'harmonisation. C'est toutefois lors de la Conférence des autorités de réglementation des médicaments de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à Paris, en 1989, que des plans d'action spécifiques ont commencé à se concrétiser. Peu après, les autorités ont pris contact avec la Fédération internationale de l'industrie du médicament pour discuter d'une initiative conjointe des autorités réglementaires et de l'industrie en matière d'harmonisation internationale, et l'ICH a été conçue.

La naissance de l'ICH a eu lieu lors d'une réunion en avril 1990 à Bruxelles où les représentants des agences de réglementation et des associations industrielles d'Europe, du Japon et des États-Unis se sont rencontrés.

La première décennie de l'ICH a vu des progrès significatifs dans l'élaboration des lignes directrices de l'ICH sur les thèmes de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité. Des travaux ont également été entrepris sur un certain nombre de sujets multidisciplinaires importants,

dont le MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et le CTD (Common Technical Document). À l'aube du nouveau millénaire, la nécessité d'étendre la communication et la diffusion de l'information sur les lignes directrices de l'ICH aux régions non membres de l'ICH est devenue une priorité.

Maintenant dans sa quatrième décennie d'activité, l'attention de l'ICH est dirigée vers l'extension des avantages de l'harmonisation au-delà des régions fondatrices de l'ICH. Une étape importante a été franchie en 2015 pour faciliter cela, avec une série de changements organisationnels. Ces changements ont consisté en un certain nombre de réformes, notamment : l'augmentation de la portée internationale ; la modification de la structure de gouvernance de l'ICH ; la diffusion de plus d'informations sur les processus de l'ICH à un plus grand nombre de parties prenantes ; et l'établissement de l'ICH en tant qu'entité juridique afin de fournir une structure de fonctionnement plus stable.

L'association de l'ICH qui en résulte établit une Assemblée en tant qu'organe directeur général dans le but de concentrer les travaux d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique mondiale en un seul lieu, ce qui permet aux autorités de réglementation pharmaceutique et notamment aux organisations industrielles concernées de participer plus activement aux travaux d'harmonisation de l'ICH.

Afin de prévenir la complexité de la fabrication, la variabilité et l'hétérogénéité des produits et assurer la qualité et la sécurité des produits obtenus, des lignes spécifiques aux médicaments biologiques ont été rédigées.

Tableau II Recommandations ICH spécifiques aux médicaments biologiques

Catégorie	Codification	Titre	Date de mise en place / Dernière révision	Zones géographiques où elle est implémentée
Qualité	Q5A(R1) et Q5A(R2)	Évaluation de la sécurité virale des produits biotechnologiques dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale	1 ^{er} décembre 1995 / 23 septembre 1999	Europe (1999), USA (1998), Japon (2000), Corée (2010), Chine (2020), Singapour (2008), Suisse (1999), Canada (2011), Brésil (2021)
Qualité	Q5B	Analyse de la structure d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADNr	28 mars 1995 / 30 novembre 1995	Europe (1995), USA (1996), Japon (1998), Corée (2019), Chine (2020), Singapour (2008), Suisse (1995), Canada (2001), Brésil (2021)
Qualité	Q5C	Qualité des produits biotechnologiques : Test de stabilité des produits biotechnologiques/biologiques	29 mars 1995 / 30 novembre 1995	Europe (1995), USA (1996), Japon (1998), Corée (2015), Chine (2020), Singapour (2008), Suisse (1995), Canada (2001), Brésil (2021), Turquie (2008)
Qualité	Q5D	Dérivation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques/biotechnologiques	10 janvier 1997 / 16 juillet 1997	Europe (1997), USA (1998), Japon (2000), Corée (2010), Chine (2021), Singapour (2008), Suisse (1997), Canada (2001), Brésil (2021)
Qualité	Q5E	Comparabilité des produits biologiques/biotechnologiques soumis à des changements dans leur processus de fabrication	13 novembre 2003 / 18 novembre 2004	Europe (2004), USA (2005), Japon (2005), Corée (2009), Chine (2020), Singapour (2008), Suisse (2004), Canada (2015), Brésil (2021), Turquie (2008)
Qualité	Q6B	Spécifications : Procédures d'essai et critères d'acceptation pour les produits biologiques/biotechnologiques	27 février 1998 / 10 mars 1999	Europe (1999), USA (1999), Japon (2001), Corée (2014), Singapour (2008), Suisse (1999), Canada (2001), Brésil (2011)

Qualité	Q11	Développement et fabrication de substances médicamenteuses (entités chimiques et entités biotechnologiques/biologiques)	19 mai 2011 / 1 ^{er} mai 2012	Europe (2012), USA (2012), Japon (2014), Corée (2017), Chine (2020), Singapour (2013), Suisse (2012), Canada (2016), Brésil (2020)
Sécurité	S6(R1)	Évaluation de la sécurité préclinique des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie	6 novembre 1996 / 12 juin 2011	Europe (2011), USA (2012), Japon (2012), Corée (2014), Chine (2020), Singapour (2011), Suisse (2011), Canada (2016), Brésil (2010)
Sécurité	S12	Considérations sur la biodistribution non clinique des produits de thérapie génique	3 juin 2021 (en cours de revue)	Pas encore approuvée

Avant de s'intéresser aux différences réglementaires au niveau mondial, nous allons nous intéresser à la particularité de la demande d'autorisation d'essais cliniques portant sur les médicaments biologiques, (et plus particulièrement les médicaments de thérapie innovante) en France, puis en Europe.

2.2 Développement du candidat médicament en France

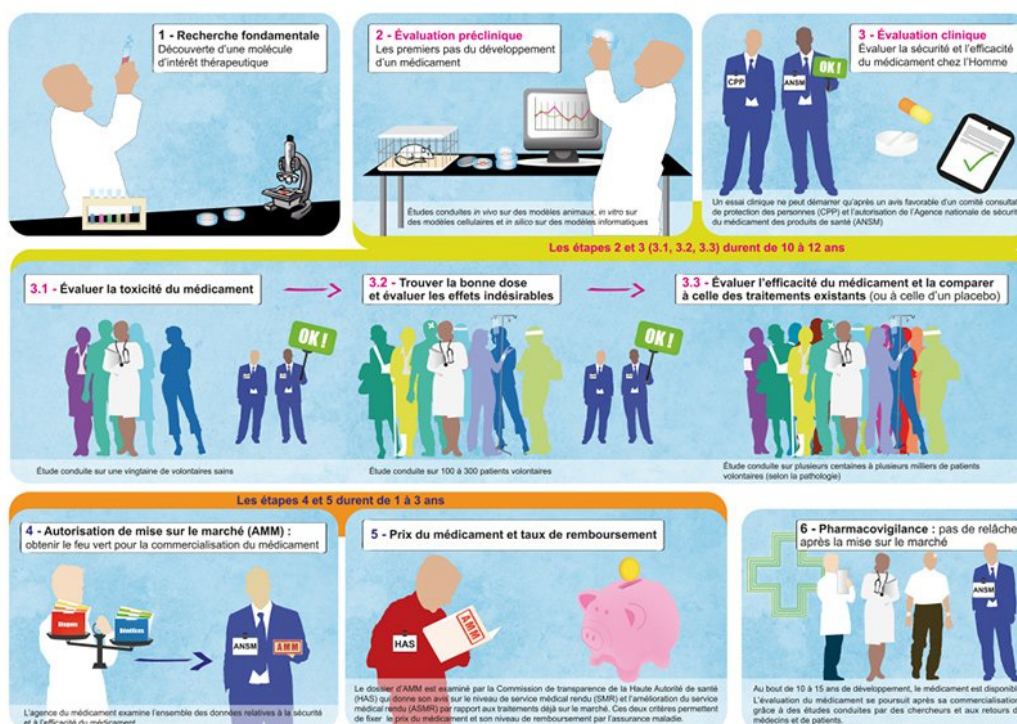


Figure 4 Étapes de développement d'un médicament (24)

2.2.1 Avant la première administration à l'Homme

2.2.1.1 Études précliniques

Après la découverte d'une molécule d'intérêt, l'étape clé suivante est le développement préclinique. Ces études vont apporter les données préliminaires sur le comportement de cette molécule sur des cellules en culture (in vitro) et/ou chez l'animal (in vivo). Les données récoltées portent sur la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie. En effet, le but de ces études est de vérifier le mécanisme d'action, l'impact environnemental, la toxicité mais aussi l'ADME (Absorption – Distribution – Métabolisme – Élimination), c'est-à-dire, étudier la vitesse de diffusion dans l'organisme, la distribution de la molécule dans les tissus, la dose active, le mode de transformation et d'élimination par l'organisme.

Le profil ADME des médicaments biologiques peut différer significativement d'une molécule à l'autre. L'absorption est dépendante de la voie d'administration. Les médicaments biologiques sont pour la plupart administrés par voie parentérale (voie intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire). A cause de leur haut poids moléculaire, les produits biologiques sont absorbés lentement dû à une absorption lymphatique lente et ne sont pas directement dirigés vers le système sanguin. Par rapport aux petites molécules, les médicaments biologiques ont une distribution relativement limitée et lente, en raison de leur taille, de leur charge et de leur liaison étroite à la cible. Ils utilisent donc le biais du trafic transcellulaire (pinocytose, endocytose, phagocytose). La métabolisation et l'élimination sont les deux parties les plus variables qui font également appel au système cellulaire. (25)

2.2.1.2 Détermination de la dose pour les premières administrations à l'Homme

Les études précliniques sont déterminantes car elles permettent d'estimer la dose à administrer chez l'homme pour la première fois. D'après les directives européennes mais aussi américaines, la dose de départ d'un essai de première administration à l'homme est normalement la dose qui n'entraîne aucun effet pharmacologique ou toxicologique. Par conséquent, la dose à administrer est généralement la dose sans effet nocif observé (NOAEL).

L'approche NOAEL comprend normalement trois étapes, et l'approche est la même pour les petites molécules et les produits biologiques.

La première étape consiste à déterminer une dose NOAEL chez l'espèce non clinique la plus sensible ou la plus cliniquement pertinente. La deuxième étape consiste à convertir la dose NOAEL animale en une dose équivalente humaine (DEH) en appliquant un facteur de conversion de la surface corporelle.

La troisième étape consiste à proposer la dose initiale maximale recommandée (MRSD) après avoir ajusté la dose équivalente humaine avec un facteur de sécurité. Cependant, l'étape de conversion de la NOAEL en DHE n'est pas nécessaire pour calculer la MRSD pour les produits biologiques par rapport aux petites molécules. Pour calculer la MRSD pour les produits biologiques, le facteur de sécurité peut être directement appliqué à la dose NOAEL normalisée en fonction du poids corporel. (26)

Pour les produits biologiques à haut risque, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a proposé l'approche du niveau minimum d'effet biologique anticipé (MABEL) (27) pour la sélection de la dose de première administration à l'Homme. En général, la dose MABEL est une approche plus conservatrice que la dose de départ dérivée de l'approche NOAEL, car elle est normalement inférieure. Parfois, les MRSD déterminées à partir de la NOAEL, de la dose pharmacologiquement active (DPA) et/ou des approches MABEL sont évaluées par rapport à la dose MRSD déterminée à partir de la NOAEL afin de formuler la recommandation finale pour la première administration à l'Homme.

2.2.2 Procédure de demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM en France

Après avoir acquis les premières connaissances sur le comportement du candidat médicament chez l'animal pendant les études précliniques, la conduite d'un essai clinique chez l'homme portant sur un médicament demande l'autorisation préalable de l'autorité compétente et du comité d'éthique (ou Comité de Protection des Personnes) dans chaque pays où l'essai se déroulera. En l'absence d'avis favorable d'un CPP ou, le cas échéant, d'autorisation de l'agence de santé, la recherche ne peut être réalisée.

En France, l'autorité compétente est l'ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. C'est l'acteur public qui permet l'accès aux produits de santé au nom de l'État et qui assure la sécurité tout au long du cycle de vie du produit. Plus particulièrement pour les essais cliniques, l'ANSM va permettre d'encadrer l'accès précoce aux produits de santé, encadrer les essais et la mise sur le marché. Selon le Code de la Santé Publique, les CPP sont chargés d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine. (28) Les CPP se prononcent sur les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la protection des personnes et notamment des participants, le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche et sa qualité méthodologique. En France, on compte 39 CPP sur tout le territoire français.

La loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 définit le cadre de la protection des personnes qui se prêtent aux recherches cliniques en France. La loi Jardé (29), promulguée en 2012, vient compléter la loi Huriet-Sérusclat, en définissant les différents types de recherche. Ici, on parlera de recherches interventionnelles, qui nécessitent l'avis favorable des deux entités, ANSM et CPP.

2.2.2.1 Documentation nécessaire pour constituer le dossier

- Numéro EudraCT

Il est nécessaire lors de la préparation des documents de faire la demande du numéro EudraCT, qui correspond au numéro d'enregistrement de l'essai dans la base européenne des essais cliniques de médicaments. Il sera utilisé comme numéro de référence dans plusieurs documents par la suite. Pour cela, il faut disposer du code étude, déterminé par le promoteur. Le récépissé n'est pas à soumettre à l'ANSM. (30)

- Frais de soumission à l'ANSM

Le promoteur n'est pas redevable d'une taxe lors de la soumission d'un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique en France.

- Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique (lettre de couverture) (31)

Ce document correspond à un résumé des grandes lignes de l'essai qui doit être étudié.

En effet, le courrier reprend différentes informations :

- Les informations sur le demandeur pour pouvoir le contacter facilement durant la revue du dossier

- Les particularités de l'essai clinique

Les informations générales de l'essai sont demandées ici : nom du promoteur, titre de l'essai, phase de l'essai, numéro EudraCT, code protocole. Ensuite, il s'agit d'indiquer si l'essai porte sur un médicament de thérapie innovante, un médicament comportant en tout ou partie un OGM ou un vaccin. Dans cette section, il s'agit également de préciser le type d'essai (essai de première administration à l'Homme, premier essai en France avec le médicament expérimental, essai clinique de phase précoce), le type de conception de l'étude, l'utilisation de médicaments auxiliaires (psychotropes ou stupéfiants), si l'agence européenne du médicament ou une autorité compétente de l'Union Européenne ou un autre pays a rendu un avis scientifique sur le produit ou l'essai, le type de personnes incluses dans l'essai (adultes ou âgés de moins de 18 ans, si l'essai fait partie d'un plan d'investigation pédiatrique)

- S'il s'agit d'une re-soumission

- Si l'essai a fait l'objet d'une pré-soumission

- Si d'autres autorités compétentes dans l'Union Européenne ont déjà rendu une décision concernant cet essai

- Les informations sur le(s) dossier(s) du médicament expérimental soumis en précisant le type de dossier qui sera soumis en fonction de si le médicament est commercialisé ou si le médicament a déjà été évalué auparavant par l'ANSM

- La localisation des informations de référence sur la sécurité pour la qualification du caractère attendu / inattendu des effets indésirables graves

- Les informations sur les médicaments utilisés dans l'essai pour aiguiller la revue de l'ANSM : Cette partie va être déterminante pour les produits biologiques puisqu'elle va permettre de définir le type de médicament expérimental, en fonction de la composition du principe actif, la soumission d'un dossier allégé de sécurité virale, si le médicament est issu d'un procédé biotechnologique particulier, est un produit radiopharmaceutique ou isotope stable ou sous forme de nanoparticules.

- Les informations sur l'étiquetage « essais cliniques » du/des médicament(s) expérimental (aux)
- Les informations sur le(s) autre(s) produit(s) utilisé(s) dans le cadre de l'essai (médicament auxiliaire, dispositif médical)

L'ANSM met à disposition des demandeurs un modèle de lettre. A la fin de ce modèle, il y a un champ libre permettant de communiquer la justification de la non transmission de certains documents ou des informations permettant d'instruire la recevabilité de la demande dans les meilleurs délais. Ce document doit être signé par le demandeur.

- Attestation en vue de l'importation de médicaments nécessaires à la réalisation d'une recherche impliquant la personne humaine (31)

L'ANSM met à disposition un modèle d'attestation qui doit être pré-remplie par le demandeur et sera fournie remplie par l'ANSM au moment de la délivrance de l'autorisation d'essai clinique. Il s'agit de l'attestation pour pouvoir importer les médicaments nécessaires à la réalisation de l'essai clinique depuis un pays en dehors de la France. Si besoin, cette attestation peut être présentée par le responsable de l'importation aux agents des douanes françaises en cas de contrôle.

- Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (32)

Le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique est un formulaire électronique qui doit être rempli sur le site internet de la base EudraCT (base européenne des essais cliniques). Ce formulaire permet de résumer tous les acteurs qui vont participer à l'essai, c'est-à-dire, le demandeur, les informations du promoteur de l'étude, le responsable légal, les parties prenantes de l'essai comme les laboratoires qui s'occupent des analyses, les sites participant à l'étude avec le nom des investigateurs principaux. Une grande partie du document est réservé pour définir le type de médicament à l'étude, le type de population et la pathologie étudiés, le nombre de sujets dans l'étude, les critères d'inclusion / exclusion de l'étude, les objectifs.

Certaines informations seront publiées sur le répertoire européen des essais cliniques afin de rendre les données accessibles au public français lors de la consultation de l'essai, comme le titre de l'étude, l'affection ou pathologie étudiée, les objectifs de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion, les critères d'évaluation et la définition de la fin de l'essai.

Lors de la soumission à l'ANSM, le formulaire doit être envoyé signé en format électronique PDF et XML pour récupérer les informations qui seront publiés sur le répertoire. Ce formulaire sera également utilisé pour la soumission au comité d'éthique.

- Protocole de l'essai (33)

Le protocole de l'essai clinique constitue un des documents de référence pour la bonne conduite de l'essai. Comme il est amené à être modifié pendant la conduite de l'essai, il doit comporter un numéro de version et être daté. Le contenu et la présentation du protocole sont définis dans les lignes directives de l'ICH. Le protocole doit inclure les informations du promoteur, de l'expert médical chez le promoteur, les informations des investigateurs, s'il s'agit d'un essai multicentrique avec un investigateur coordonnateur et un investigateur principal par site. Le protocole reprend également la description du/des médicaments expérimentaux avec la justification de la voie d'administration, la dose et les périodes de traitement, un résumé du rapport bénéfices / risques, les objectifs de l'essai, les informations pertinentes recueillies durant les essais non cliniques et cliniques précédents, avec les références à la littérature pour justifier certaines données. La conception de l'essai doit être clairement décrite avec les points à mesurer, le type d'étude (par exemple, essai en double aveugle, avec un groupe contrôle sous placebo, bras parallèles), la durée de participation des sujets à l'étude, les règles d'arrêt d'étude pour un sujet, une cohorte et pour toute l'étude, la population à étudier avec les critères d'inclusion / exclusion, les procédures d'arrêt de l'étude. Les critères d'évaluation des paramètres d'efficacité, de sécurité doivent être clairement décrits ainsi que les méthodes statistiques utilisées, avec la justification du nombre de sujets à inclure dans l'étude. Quelques détails administratifs doivent également figurer dans le protocole, à savoir que l'essai se déroulera selon les bonnes pratiques cliniques, le contexte réglementaire de l'essai et que les informations récoltées durant l'étude devront être mises à disposition des moniteurs, des autorités ou des inspecteurs.

Les recommandations ICH permettent d'avoir le contenu et la présentation du protocole à respecter.

Pour les essais portant sur un médicament de thérapie innovante, une indication détaillée a été rédigée en 2019 par la commission européenne en supplément pour guider le promoteur lors de la mise en place de leur essai clinique.

La conception des essais cliniques avec des MTI doit prendre en compte les caractéristiques spécifiques de ces médicaments, ainsi que les risques potentiels pour les sujets, l'équipe d'investigateurs et d'autres personnes (par exemple, la progéniture, les contacts proches). En particulier, les éléments suivants doivent être pris en considération :

- Population de l'étude

Le choix de la population étudiée doit prendre en compte les aspects liés aux risques et aux avantages pour les sujets, ainsi que la capacité à fournir des données interprétables. Voici quelques exemples de considérations liées aux risques et aux avantages pour les sujets : Le rapport entre les bénéfices anticipés et les risques potentiels du MTI doit être au moins aussi favorable que les approches alternatives existantes. Une attention particulière doit être portée dans les cas où l'exposition du sujet de l'essai clinique au MTI est de longue durée et/ou irréversible.

L'état de santé du sujet de l'essai clinique doit être dûment pris en compte dans la conception de l'essai, en particulier dans le cas de maladies potentiellement mortelles où il existe un risque que les sujets de l'essai ne survivent pas jusqu'à l'administration du médicament expérimental (par exemple, longue période requise pour la fabrication).

- Choix des cohortes : La taille de la cohorte dépend généralement de la prévalence de la maladie et de la capacité de production. Compte tenu de ces contraintes, le promoteur doit choisir une taille de cohorte réalisable et adéquate pour atteindre les objectifs de l'étude.

Selon le degré de préoccupation en matière de sécurité, un traitement échelonné des sujets individuels au sein de chaque nouvelle cohorte et entre les cohortes doit être envisagé dans les essais cliniques de phase précoce, le cas échéant.

- Comparateur : Si un comparateur actif n'est pas disponible, une comparaison avec le traitement de référence peut être envisagé. Un contrôle intra-sujet peut également être envisagé lorsque cela est justifié. Par exemple, le contrôle intra-sujet peut être approprié pour étudier les niveaux de biomarqueurs avant et après le traitement pour un substitut établi.

- Mise en aveugle : Bien que la comparaison avec le traitement de référence ou l'absence de traitement rende parfois le double aveugle impossible ou contraire à l'éthique pour les investigateurs, l'aveugle pour les sujets doit être maintenu dans la mesure du possible. De plus, lorsque l'investigateur n'est pas en aveugle, l'évaluation des résultats par un ou plusieurs observateurs en aveugle doit être envisagée.

- Placebo : L'utilisation du placebo doit être justifiée scientifiquement et éthiquement.

- Dose : Les essais cliniques de phase précoce doivent tenter de définir la gamme de doses à utiliser dans l'essai pivot. Il est reconnu que la détermination de la dose peut être difficile. Les aspects de la posologie et de la répétabilité du traitement doivent être dûment pris en compte en fonction des caractéristiques spécifiques du produit. Par exemple, lorsqu'on s'attend à ce que le médicament anti-inflammatoire non stéroïdien ait des effets à long terme, l'augmentation de la dose et la répétition du traitement doivent être envisagées afin d'améliorer le contrôle des risques de toxicité pour le sujet.

Cependant, une stratégie d'augmentation de la dose peut ne pas être nécessaire (par exemple, s'il n'y a pas de problèmes de toxicité associés au MTI) ou appropriée (par exemple, lorsqu'il n'est pas possible de réadministrer le produit ou lorsque la réadministration implique le risque supplémentaire d'une procédure chirurgicale). Dans ces cas, la dose exploratoire choisie doit viser à être une dose thérapeutique pour le sujet, en tenant compte de la marge de sécurité non clinique observée.

La justification d'une définition de dose basée sur les données publiées dans la littérature nécessite une analyse approfondie de la comparabilité entre les produits, y compris sur les aspects relatifs au matériau de départ et au processus de fabrication, ainsi que sur les caractéristiques des populations de patients traitées.

Une description et une justification de la dose doivent toujours être fournies dans le protocole.

- Suivi du sujet : La durée de l'activité biologique d'un MTI donné doit être prise en considération pour déterminer la nécessité du suivi du sujet. L'établissement d'un plan de suivi à long terme doit être décrit dans le protocole et il doit être clairement spécifié quelles activités de suivi ont lieu après la fin de l'essai clinique.

La durée de la période d'observation doit être fondée sur une évaluation des risques tenant compte de toutes les informations dont dispose le promoteur.

Si le risque d'effets indésirables retardés est faible, un suivi à long terme n'est pas nécessaire.

Lorsqu'un suivi à long terme est nécessaire, il est recommandé que le promoteur envisage de discuter de la durée du programme de suivi avec l'autorité nationale compétente concernée.

Lorsque les sujets d'essais cliniques doivent être suivis après que le médicament expérimental ait reçu une autorisation de mise sur le marché, il est recommandé que la surveillance des sujets d'essais cliniques soit intégrée aux mécanismes prévus dans l'autorisation de mise sur le marché pour le suivi des sujets traités avec le produit autorisé.

Si un sujet ne veut plus participer à l'essai ou ne souhaite pas poursuivre l'administration du médicament expérimental, l'investigateur doit déterminer si le sujet souhaite se retirer complètement de l'essai et de tout suivi, ou si le sujet accepte le suivi et que le consentement à cet effet est maintenu. La décision du sujet et les activités de suivi doivent être documentées de manière appropriée.

Lorsqu'un suivi à long terme est prévu dans le protocole, la surveillance des sujets traités doit être assurée également en cas d'arrêt prématuré de l'essai. Le promoteur doit également s'assurer de l'existence d'un processus de suivi des sujets traités avec le produit en cas d'arrêt du développement du produit ou de cessation d'activité du (précédent) promoteur, par exemple en fournissant des informations appropriées aux établissements de santé impliqués dans l'essai clinique.

- Fin d'étude : La définition de la "fin de l'essai" doit être claire et sans ambiguïté. En raison du mode d'action, de la nouveauté et des incertitudes scientifiques qui peuvent exister en rapport avec les MTI, il peut être nécessaire que les patients soient suivis à long terme après le traitement. Dans ces cas, il devient particulièrement important de définir clairement l'événement qui marque la fin de l'essai et d'expliquer dans le protocole comment les activités de suivi seront réalisées après la fin de l'essai.

Dans certains cas, le suivi des sujets d'essais cliniques peut s'avérer difficile, par exemple lorsque les patients s'inscrivent pour participer à un essai clinique mené loin de leur lieu de résidence et qu'ils ne souhaitent pas revenir sur le site de l'investigateur pour le suivi. Les dispositions détaillées concernant la réalisation à distance des activités de suivi doivent être expliquées dans le protocole ou dans un document associé. Si le promoteur prévoit de recueillir des données de suivi à partir de sources autres que les visites du sujet sur le site de l'essai clinique, le processus de collecte des données doit être clairement expliqué (par exemple, utilisation d'outils numériques ou d'appels téléphoniques, visites du sujet de l'essai clinique chez un médecin de ville).

Le promoteur doit s'assurer qu'un système solide de collecte des événements indésirables est en place et il doit expliquer dans le protocole (ou document associé) comment la qualité des données collectées sera assurée.

Les responsabilités de chacune des parties concernées (par exemple, le promoteur, l'investigateur, le médecin de ville, les infirmières) doivent être définies par écrit. Toutes les données recueillies doivent être centralisées et pouvoir être consultées sur le site de l'essai clinique.

- Traçabilité : L'utilisation de chaque médicament expérimental doit être tracée. Chaque produit doit pouvoir être tracé depuis sa livraison sur le site de l'essai clinique jusqu'à son administration au sujet. En outre, lorsque le médicament expérimental est un MTI qui contient des cellules ou des tissus d'origine humaine, la traçabilité du destinataire du produit au donneur des cellules ou des tissus doit être assurée. Le système de traçabilité doit être bidirectionnel (du donneur au sujet et du sujet au donneur) et les données doivent être conservées pendant 30 ans après la date de péremption du produit, sauf si une période plus longue est requise dans l'autorisation de l'essai clinique.

Le promoteur doit s'assurer que le fabricant a mis en place un système permettant le suivi bidirectionnel des cellules/tissus contenus dans les médicaments expérimentaux, conformément aux exigences définies dans les lignes directrices sur les bonnes pratiques de

fabrication des MTI. Le rôle et les responsabilités du fabricant, du promoteur et de l'investigateur dans la mise en œuvre du système de traçabilité doivent être clairement documentés, ainsi que l'emplacement des enregistrements de traçabilité.

Les données de traçabilité doivent être conservées même en cas de suspension ou de fin prématurée de l'essai clinique. Si le développement du produit est transféré à une autre entité, les données de traçabilité doivent être transférées au nouveau propriétaire, qui doit également assumer les obligations de traçabilité. Dans le cas où le promoteur cesse d'exister, la conservation des données de traçabilité doit être discutée avec les autorités compétentes qui ont autorisé l'essai clinique dans l'UE.

- Rétention : Selon les principes généraux des BPC, le promoteur doit conserver des quantités suffisantes du ou des produits expérimentaux utilisés dans les essais pour reconfirmer les spécifications. Cependant, dans le cas des MTI, il est reconnu que la conservation d'échantillons peut être difficile en raison de la rareté des produits. Dans d'autres cas où la rareté des matériaux est également une préoccupation, la stratégie d'échantillonnage peut être adaptée à condition que cela soit dûment justifié.

La période de conservation doit être adaptée à la stabilité et à la durée de conservation du produit et, par conséquent, des périodes plus courtes peuvent être justifiées.

Dans les cas où un échantillon du produit ne peut être conservé, des photographies ou des copies de l'étiquette doivent être conservées.

- Résumé du protocole

Le résumé du protocole doit être soumis en français à l'ANSM et comprend au moins les informations suivantes :

- titre de la recherche,
- nom du/ des médicaments étudié(s) ainsi qu'utilisé(s) comme comparateur(s),
- rationnel de la recherche,
- objectifs,
- critères d'évaluation,
- critères de sélection des patients ou des sujets,

- type d'étude (conception de l'étude),
- nombre de sujets à inclure, déroulement de la recherche.

- Brochure pour l'investigateur (34)

La brochure pour l'investigateur est un document qui résume l'ensemble des données non cliniques et cliniques, si disponibles, concernant le médicament expérimental et qui vont être utiles pour l'essai clinique concerné par la demande.

Son objectif est de fournir aux investigateurs et aux autres personnes intervenant durant la conduite de l'essai, toutes les informations nécessaires pour comprendre les principales caractéristiques du protocole et de mieux s'y tenir, comme la dose, la fréquence ou l'intervalle d'administration, le mode d'administration et les procédures de surveillance de la sécurité.

Les informations doivent être présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, de façon à ce que l'équipe clinique puisse les comprendre et effectuer sa propre analyse du bien-fondé de l'essai en se basant sur le rapport bénéfique/risque.

La BI doit être datée et comporter un numéro de version. Sa présentation et son contenu doivent être conformes aux dispositions de l'article 8, § 1, de la directive 2005/28/CE relative aux bonnes pratiques cliniques et de la recommandation ICH « CPMP/ICH/135/95 » relative aux bonnes pratiques cliniques (ICH E6).

Pour les essais cliniques portant sur un MTI, la BI doit fournir des informations complètes sur les risques du produit (sur la base des connaissances actuelles), y compris les risques associés à la procédure d'administration et/ou aux interventions en amont sur les sujets, et des informations sur les problèmes de sécurité à court et à long terme propres aux MTI, tels que les infections, l'immunogénicité/immunosuppression et la transformation maligne. Des informations doivent également être fournies sur l'impact potentiel de traitements antérieurs ou concomitants (par exemple, dans le cas de médicaments de thérapie génique, les risques associés à une infection/vaccination antérieure avec des virus apparentés), ainsi

que sur les conséquences potentielles du médicament expérimental pour le sujet au cas où il/elle aurait besoin d'autres traitements pour la maladie ciblée (par exemple, un traitement par immunoglobuline plus tard dans la vie pourrait avoir un impact sur l'expression du gène introduit par interaction avec les anticorps). Le risque d'échec du traitement doit également être abordé.

La BI doit être mise à jour avec des informations sur les questions émergentes, y compris les changements apportés aux informations de sécurité de référence. Une demande de modification substantielle doit être soumise aux autorités compétentes concernées pour tout changement susceptible d'avoir un impact substantiel sur la sécurité ou les droits des sujets, ou sur la fiabilité et la robustesse des données générées dans l'essai clinique.

Des informations détaillées doivent être fournies dans la BI sur la manipulation, l'utilisation et la destruction du produit. Il est acceptable que des instructions détaillées soient établies dans un document séparé disponible sur site (par exemple, des instructions de manipulation et/ou des instructions pour la pharmacie), qui peut être joint en annexe de la BI.

Le niveau d'information doit être proportionnel aux risques. Si nécessaire, des informations sur les mesures de minimisation des risques visant à protéger les professionnels de santé qui participent à la manipulation du médicament doivent également être fournies.

Si le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans un autre État membre (de l'Union Européenne ou de l'Espace Économique Européen) ou dans la zone ICH: le résumé des caractéristiques du produit (RCP), si ce médicament est utilisé conformément à l'AMM ou bien les RCP complétées par un résumé des données cliniques et/ou non cliniques pertinentes correspondant à l'utilisation du médicament dans l'essai lorsque celui-ci est utilisé dans des conditions différentes de celles de l'AMM.

Tableau III Documents à fournir en fonction du statut du produit à l'étude (31)

Statut du produit à l'étude	Conditions d'utilisation du médicament par rapport à l'AMM	Documents à transmettre
Médicament autorisé	Conforme aux RCP	RCP
Dans un état membre ou dans la zone ICH	Non conforme aux RCP	BI Ou RCP + résumé des données cliniques et non cliniques pertinentes justifiant l'utilisation du médicament expérimental dans l'essai concerné
Pas d'AMM ou AMM dans un pays autre que cités ci-dessus	Non applicable	BI

La BI constitue le document d'information de référence sur la sécurité pour évaluer le caractère attendu ou inattendu de tout effet indésirable susceptible de se produire pendant l'essai clinique. Cette partie inclut des informations sur la nature et la fréquence des effets indésirables.

Les modalités de présentation des informations de référence sur la sécurité doivent être présentées d'une façon réglementée :

- de présenter la liste de tous les effets indésirables graves sous forme d'un tableau précisant l'effet attendu par terme préférentiel (PT) classé par discipline médicale (SOC) avec sa fréquence,
- de justifier l'utilisation du RCP comme information de référence lorsque le médicament n'est pas utilisé dans l'essai conformément à son AMM dans l'Union Européenne,

- de justifier lorsque plusieurs RCP existent dans l'Union Européenne pour le médicament, en quoi le RCP qu'il a choisi comme information de référence est le plus pertinent au regard de la sécurité des participants dans l'essai.

- Dossier du médicament expérimental (DME)

Le DME reprend les informations de qualité du médicament expérimental, sur sa fabrication, ses contrôles, ainsi que des données sur les études non cliniques effectuées et l'utilisation clinique du médicament expérimental.

Un DME doit être soumis pour chaque produit à l'essai, que ce soit un médicament expérimenté (testé), d'un médicament de référence (comparateur) ou d'un placebo.

Dans le seul cas où le médicament dispose d'une AMM, un DME ne sera pas à soumettre.

La nature des données à fournir dépend notamment du type de médicament, de son stade de développement, de la dose administrée, de la durée d'exposition, de ses modalités d'administration, de sa voie d'administration, de la population visée et de la nature et de la sévérité de la maladie étudiée. Par conséquent, les différentes parties constitutives du DME indiquées ci-après ne sont pas toutes obligatoires (leur absence devra toutefois être justifiée) et ne sont pas exhaustives.

- Données relatives à la qualité

Pour la constitution de la partie qualité du DME, il faut présenter les données en suivant les différentes parties mentionnées dans la ligne directrice du comité européen pour les produits médicaux à usage humain sur les exigences relatives à la documentation de la qualité chimique et pharmaceutique concernant les médicaments expérimentaux dans les essais cliniques.

Étant donné que les essais cliniques seront souvent conçus comme des études multi-centres, impliquant potentiellement différents États membres, l'objectif de la présente ligne directrice est de définir des exigences harmonisées pour la documentation à soumettre dans toute l'Union Européenne.

Il convient de distinguer clairement les exigences relatives à un dossier de demande d'essai clinique et à un dossier d'autorisation de mise sur le marché. Alors que ces derniers doivent

garantir la qualité d'un produit destiné à être utilisé à grande échelle chez les patients, les informations à fournir pour les médicaments expérimentaux doivent se concentrer sur les aspects liés au risque et tenir compte de la nature du produit, de l'état de développement/phase clinique, de la population des études, de la nature et de la gravité de la maladie ainsi que du type et de la durée de l'essai clinique lui-même. Par conséquent, il ne sera pas possible de définir des exigences très détaillées applicables à toutes sortes de produits différents. Toutefois, la présente ligne directrice fournit des conseils sur les informations standard qui devraient normalement être présentées dans la partie qualité d'un dossier de médicament expérimental.

Dans le cas des médicaments biologiques, le comité européen pour les produits médicaux à usage humain a publié les lettres directrices sur les exigences en matière de documentation de la qualité concernant les médicaments expérimentaux biologiques dans les essais cliniques. La plupart des lignes directrices disponibles sur la qualité des médicaments biologiques / biotechnologiques traitent des exigences de qualité pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Bien que ces lignes directrices ne soient peut-être pas entièrement applicables dans le contexte d'une demande d'essai clinique, les principes décrits sont applicables et doivent être pris en considération lors du développement du produit. Les lignes directrices sur l'évaluation de la sécurité virale des médicaments expérimentaux biotechnologiques et les stratégies d'identification et d'atténuation des risques pour les premiers essais cliniques sur l'homme avec des médicaments expérimentaux doivent également être consultées.

Assurer la qualité des médicaments biologiques est un défi, car ils se composent souvent d'un certain nombre de variantes de produits et d'impuretés liées au processus dont les profils de sécurité et d'efficacité sont difficiles à prévoir. Cependant, contrairement aux entités chimiques, les impuretés toxiques ne sont généralement pas un problème, et les questions de sécurité des produits biologiques / biotechnologiques sont plus souvent liées au mécanisme d'action du produit biologique ou à l'immunogénicité.

Dans le cadre d'une stratégie globale de développement, plusieurs essais cliniques, utilisant des produits issus de différentes versions du procédé de fabrication, peuvent être initiés afin de générer des données pour soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Pour toutes les phases de développement clinique, il incombe au promoteur d'assurer la protection des sujets de l'essai clinique en utilisant un médicament expérimental de haute qualité, adapté à l'usage auquel il est destiné, et de traiter de manière appropriée les attributs de qualité qui peuvent nuire à la sécurité des patients (par exemple, aspects microbiologiques, contamination virale, dose).

En raison de la diversité des produits à utiliser dans les différentes phases des essais cliniques, les exigences définies dans cette ligne directrice ne peuvent être considérées que comme des exemples et ne sont pas présentées comme une liste exhaustive. Les médicaments expérimentaux basés sur des technologies innovantes et/ou complexes peuvent nécessiter un ensemble de données plus détaillées pour leur évaluation.

- Sécurité virale

Certains médicaments doivent faire l'objet d'une évaluation de sécurité virale :

- ceux contenant un produit d'origine biologique (substance active ou excipient),
- ou pour lesquels un produit d'origine biologique intervient dans le procédé de fabrication (adjuvant de fabrication).

Le dossier de sécurité virale est relatif aux risques liés à la transmission des agents conventionnels (virus) et des agents transmissibles non conventionnels (prions) : les données doivent être regroupées dans un chapitre spécifique.

La Pharmacopée européenne et des lignes directrices spécifiques aux agents transmissibles sont disponibles pour définir les grands principes de conformité de sécurité virale. Pour les MTI issus de produits du corps humain, la réglementation française s'applique également.

Il est possible de soumettre un dossier de sécurité virale du médicament allégé si le médicament expérimental contient uniquement des excipients d'origine biologique, si le médicament expérimental est identique, ou les différences n'ont pas d'impact, à un médicament disposant d'une AMM en France ou dans l'Union Européenne ou dans un pays de la zone ICH ou est identique au médicament déjà soumis et autorisé par l'ANSM.

Dans tous les cas, le demandeur doit fournir les dernières données actualisées pour la soumission à l'ANSM.

- Conformité aux bonnes pratiques de fabrication du médicament expérimental

Les médicaments expérimentaux doivent être produits conformément aux principes et aux directives détaillées des bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Afin de pouvoir attester de la conformité du MTI expérimental aux principes de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) prévus par la directive 2003/94/CE (35) et son annexe 2 sur les médicaments biologiques, le promoteur doit fournir dans le dossier de demande la copie de l'autorisation de l'établissement pharmaceutique qui fabrique ou importe le produit à l'étude. Si le médicament est fabriqué hors de l'Union Européenne, il faut également soumettre une attestation établie par la personne qualifiée de l'établissement importateur certifiant qu'il a été fabriqué selon des normes au moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'Union Européenne.

- Déclaration de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire (36)

Les protocoles de recherche non cliniques doivent répondre aux exigences des principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). Le demandeur doit donc fournir une attestation relative aux BPL concernant toutes les données non cliniques versées dans le dossier de soumission.

Si ce n'est pas possible, le promoteur présente les raisons pour lesquelles il ne peut pas fournir cette attestation. En l'absence d'attestation individualisée et si cette information

figure en clair dans un autre document joint au dossier de demande, il appartient au demandeur de préciser, dans le courrier, où cette information a été versée.

- Déclaration de conformité aux bonnes pratiques cliniques (31)

Toutes les études portant sur l'Homme doivent se dérouler conformément aux principes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Le demandeur doit donc fournir une attestation précisant que les essais, d'où sont issues les données cliniques présentées dans le dossier de soumission ont été menés conformément aux principes des BPC. En l'absence d'attestation individualisée et si cette information figure en clair dans un autre document joint au dossier de demande, il appartient au demandeur de préciser, dans le courrier, où cette information a été versée.

- Avis scientifique de l'essai (37)

Si une autorité compétente d'un état membre de l'Union Européenne et/ou l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a rendu un avis sur l'essai, il doit être soumis dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique. Il est également fortement recommandé de joindre un avis scientifique portant sur le médicament en lui-même, que ce soit l'EMA, une autorité compétente de l'Union Européenne ou d'un pays tiers.

Le Comité pour les thérapies innovantes (CAT) de l'Agence Européenne du Médicament encourage les promoteurs à échanger en amont du développement pour augmenter les chances de succès, par le biais de l'avis scientifique pour adapter les tests et études sur le produit, mais aussi grâce au groupe de travail sur l'innovation qui regroupe des experts au niveau scientifique, réglementaire pour coordonner les activités. Selon le règlement européen 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, l'EMA est également en mesure de certifier un MTI en tenant compte des données scientifiques, de la qualité du produit et des données non cliniques.

La demande d'un avis scientifique est soumise à des honoraires qui peuvent varier de 46 000 € pour des questions portant uniquement sur la qualité ou la sécurité, jusqu'à 94 000 € pour des questions sur la qualité, la sécurité du développement clinique et la qualification du produit.

- Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) (31)

Si l'essai clinique s'inscrit dans le cadre d'un PIP, le demandeur doit joindre le dernier document rendu par l'EMA concernant l'essai. Les détails de soumission d'un PIP ne seront pas abordés ici.

- Contenu de l'étiquetage du médicament expérimental (38)

L'étiquetage du médicament étudié doit :

- Assurer la protection du sujet qui participe à la recherche
- Assurer sa traçabilité
- Faciliter l'usage adéquat du médicament

Le contenu de l'étiquetage doit être conforme aux mentions indiquées dans l'annexe 13 des BPF.

Pour chaque médicament, le demandeur doit transmettre un document précisant le contenu de l'étiquetage ou les étiquettes si elles sont disponibles au moment de la soumission.

Le contenu de l'étiquetage est le deuxième document à être soumis en français.

- Autres documents à soumettre (cas particuliers)

- Copie de l'avis du comité d'éthique

Si le comité d'éthique sollicité a pu rendre son avis final ou intermédiaire, il faut fournir ce document lors de la soumission à l'ANSM. Ce cas est plutôt rare car la soumission à l'ANSM et au comité d'éthique se fait la plupart du temps durant la même période.

- Charte du comité de surveillance indépendant

Si l'essai nécessite la constitution d'un comité de surveillance indépendant, le promoteur doit fournir la charte pour revue par l'ANSM. Cette charte reprend la composition et ses modalités de fonctionnement. Ce comité est mis en place par exemple pour les essais de 1^{ère} administration à l'Homme d'un médicament expérimental, les essais pouvant entraîner une forte mortalité/ morbidité...

- Utilisation dans l'essai d'organismes génétiquement modifiés (OGM) (39)

Lorsqu'une recherche porte sur un médicament comportant en tout ou partie un OGM, le promoteur de l'essai clinique doit, pour pouvoir commencer la recherche, obtenir l'autorisation de l'ANSM et du CPP et effectuer auprès du Ministère chargé de la recherche et du Ministère chargé de l'environnement avec l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies, les démarches relatives au confinement et, le cas échéant, à la dissémination de l'OGM.

- Dossier technique relatif à tout autre produit que le médicament à l'étude

Si des produits autres que des médicaments sont utilisés dans l'essai clinique, le demandeur transmet à l'ANSM un dossier relatif à ces autres produits permettant de garantir la qualité et sécurité d'emploi de ce produit dans le cadre de l'essai.

- Avis d'une association de patients

Si une association de patients a été sollicitée pour donner son avis sur le protocole de l'essai, le promoteur doit transmettre cet avis lors de la demande d'autorisation d'essai clinique.

2.2.2.2 Que se passe t'il après la soumission du dossier ?

Le jour de dépôt du dossier par voie électronique à l'ANSM correspond au J0. Le délai maximal d'évaluation total est de 60 jours calendaires, sauf pour les MTI et médicaments composés d'un OGM, où le délai est allongé à 90 jours, voir 180 jours si l'ANSM estime avoir besoin d'une prolongation mais cela sera notifié de façon motivée au promoteur.

Une fois le dossier reçu par l'ANSM, l'autorité dispose d'une période de 10 jours calendaires pour donner son avis sur la recevabilité du dossier. Ces 10 jours sont inclus dans le délai global d'évaluation par l'ANSM. Pendant cette période, l'ANSM va vérifier que les documents fournis correspondent bien aux exigences législatives et réglementaires, que les consignes relatives aux modalités d'envoi du dossier et la langue à utiliser sont bien respectées.

Si l'ANSM considère que le dossier est recevable, elle enverra un courrier pour confirmer la date de réception de la demande et la date à laquelle l'essai sera considéré comme autorisé s'il est soumis à un régime d'autorisation implicite, sinon sans retour de l'ANSM, l'essai sera considéré comme refusé s'il est soumis à un régime d'autorisation explicite. Les MTI, les médicaments biotechnologiques, comportant des organismes génétiquement modifiés et les médicaments contenant des composants d'origine biologique sont toujours soumis à une autorisation expresse.

Si le dossier n'est pas recevable, le promoteur est informé par courrier et il lui est demandé de fournir les pièces manquantes ou non conformes.

Une fois le dossier considéré comme recevable, l'ANSM pourra commencer son évaluation scientifique. L'évaluation scientifique porte sur la qualité pharmaceutique des médicaments administrés durant l'essai, les données non cliniques et cliniques et le protocole de l'essai pour assurer la sécurité des sujets qui participent à l'essai.

Une fois l'évaluation effectuée, les premières conclusions sont envoyées au demandeur environ 30 jours après le dépôt des documents dans un courrier récapitulatif des informations à fournir. En fonction de la nature des questions, le promoteur a une dizaine de jours pour répondre aux questions et fournir des documents supplémentaires pour que l'ANSM puisse donner sa décision finale. Ce délai ne suspend pas celui de l'ANSM pour évaluer le dossier.

A la fin du délai de revue par l'ANSM, l'autorité va émettre son avis. Dans le cas d'un refus, le promoteur de la recherche peut demander les motifs du refus dans un délai de 2 mois, délai qui est porté à 4 mois si le promoteur est établi en dehors de France. Dans le cas d'une approbation d'essai clinique, l'autorisation vaut pour toute la durée de la recherche en France, sous réserve que l'essai ait commencé dans un délai de 2 ans après la délivrance de l'autorisation.

Si l'essai clinique est autorisé, et qu'une demande d'autorisation d'importation de médicaments a été incluse dans le dossier, elle sera automatiquement approuvée car l'autorisation d'essai clinique vaut autorisation d'importation pour tous les médicaments nécessaires à la réalisation de l'essai.

L'autorisation d'essai clinique ne vaut plus autorisation de lieu de recherche, c'est l'Agence Régionale de Santé qui s'occupe de délivrer les autorisations de lieu pour les recherches interventionnelles portant sur un médicament. (31)

2.2.3 Procédure de demande d'autorisation d'essai clinique en France par le CPP

2.2.3.1 *Documentation nécessaire pour constituer le dossier*

Le CPP va jouer un rôle de protection des sujets participant à l'essai. Leur compétence va permettre d'évaluer les conditions éthiques dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la protection des personnes, le bien-fondé, la pertinence du projet de recherche et sa qualité méthodologique.

Certains documents seront soumis à l'identique au CPP, à savoir :

- Courrier de demande d'avis / notification
 - Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
 - Protocole de la recherche et son résumé en français
 - Brochure investigateur
 - Résumé des Caractéristiques du Produit
 - Plan d'investigation pédiatrique
 - Avis d'un Comité scientifique
 - Charte du Comité de Surveillance Indépendant
- Document additionnel à la demande d'avis du CPP (40)

Ce document reprend les informations principales de l'essai :

- Numéro EudraCT
- Titre complet de la recherche
- Justification et analyse critique de la pertinence de la recherche
- Hypothèse principale de la recherche et objectifs
- Évaluation des bénéfices et des risques que présente la recherche, notamment les bénéfices escomptés pour les personnes qui se prêtent à la recherche et les risques prévisibles liés au traitement et aux procédures d'investigation de la recherche (incluant notamment la douleur, l'inconfort, l'atteinte à l'intégrité physique des personnes se prêtant à la recherche, les mesures visant à éviter et/ou prendre en charge les événements inattendus)
- Justifications de l'inclusion de personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L. 1122-1-2 du code de la santé publique (ex. : mineurs, majeurs protégés, recherches mises en œuvre dans des situations d'urgence) et procédure mise en œuvre afin d'informer et de recueillir le consentement de ces personnes ou de leurs représentants légaux
- Description des modalités de recrutement des personnes (il faut joindre notamment tous les supports publicitaires utilisés pour la recherche en vue du recrutement des personnes)
- Procédures d'investigation menées et différences par rapport à la prise en charge habituelle, si applicable

- Justification de l'existence ou non d'une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou d'une période d'exclusion pendant laquelle la participation à une autre recherche est interdite.
- Modalités et montant de l'indemnisation des personnes se prêtant à la recherche, le cas échéant
- Motifs de constitution ou non d'un comité de surveillance indépendant
- Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche

- Note d'information destinée au public de l'essai et formulaire de consentement éclairé (40)

Ce document est le plus important pour le sujet voulant participer à une étude. Cela va lui permettre d'avoir des informations relatives au médicament à l'étude et les risques potentiels, le déroulement et les contraintes de la recherche, une description des tests et mesures effectués durant la recherche.

Après avoir lu le document et compris le but de la recherche, après avoir discuté avec le médecin investigateur de la recherche, le participant peut signer le formulaire de consentement éclairé de participation qui stipule que le participant prendra part volontairement à la recherche mais qu'il est libre de la quitter à tout moment. Il en gardera un exemplaire signé.

Les documents d'information destinés à la personne qui se prête à la recherche doivent être soumis en français.

- Cahier d'observation (40)

Le cahier d'observation est un document, quel que soit son support, destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche clinique.

En soumettant ce document, le CPP va vérifier les informations qui seront collectées concernant le participant tout au long de l'étude.

- Questionnaires (40)

Au même titre que le cahier d'observation, les questionnaires auxquels les participants vont répondre pendant l'étude, doivent être soumis au CPP pour valider le support et les informations récoltées.

- CV des investigateurs précédés d'une liste des noms par site (40)
- Récépissé de déclaration d'engagement à une méthodologie de référence de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (40)

Si le récépissé n'est pas disponible, il faudra préciser l'origine et la nature des données nominatives recueillies avec la justification du recours à celles-ci, le mode de circulation des données, les destinataires des données personnelles traitées, la durée de conservation des données et le transfert de données en dehors de l'Union Européenne.

- Attestation d'assurance (40)

Selon l'article L1121-10 du CSP, toute recherche portant sur un médicament exige la souscription au préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour l'application du présent article, l'État, lorsqu'il a la qualité de promoteur, n'est pas tenu de souscrire à l'obligation d'assurance prévue au troisième alinéa du présent article. Il est toutefois soumis aux obligations incombant à l'assureur.

- Autorisation du lieu de recherche de l'Agence Régionale de Santé en France (40)

La loi Jardé, qui dicte les règles des recherches impliquant la personne humaine, précise que les essais cliniques doivent se dérouler dans un lieu disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptées à la recherche et compatibles pour assurer la sécurité des personnes qui s'y prêtent. Cela concerne les recherches comportant une intervention à risque non négligeable sur la personne humaine ou portent sur un médicament à usage humain.

L'autorisation de lieu est accordée par le directeur général de l'Agence Régionale de Santé, après inspection des lieux, tous les 3 ans lorsque les recherches comportent une première administration à l'homme, tous les 7 ans pour les autres.

- Autorisation de l'ANSM (40)

Si l'ANSM a pu rendre son avis final au moment de la soumission au CPP, il faut fournir ce document. Ce cas est plutôt rare car la soumission à l'ANSM et au comité d'éthique se fait la plupart du temps durant la même période.

- Tous les supports utilisés pour recruter les participants (lettre aux généralistes, affiches, livrets explicatifs, site internet...) (40)

Le promoteur de l'étude peut déposer le dossier à l'ANSM avant d'envoyer la demande d'avis au CPP ou en même temps que la demande d'avis au CPP ou après avoir déposé la demande d'avis au CPP ou après avoir obtenu l'avis du CPP.

Durant la période d'évaluation du dossier, l'ANSM et le CPP peuvent communiquer entre eux pour s'échanger des informations sur les courriers adressés et la décision finale.

2.2.3.2 Procédure de dépôt du dossier au CPP

En France, les dossiers du CPP doivent être soumis sur la plateforme SI RIPH 2G. Après avoir renommé les documents selon la nomenclature, les documents peuvent être déposés.

Selon l'article L. 1123-6 du CSP, le CPP compétent et disponible pour examiner chaque projet est tiré au sort et le dossier est affecté à une séance. (40)

Une fois le dossier déposé, le CPP doit notifier dans un délai de 10 jours à compter de la réception du dossier la recevabilité du dossier. L'équipe du CPP doit se prononcer sous 45 jours ou 60 jours en cas de demande d'information complémentaire ou de modification. Une fois que les questions du CPP ont été envoyées au promoteur, il dispose d'un délai de 12 jours pour répondre à la demande d'information ou de complément du comité. Tous les échanges entre le promoteur et le CPP sont gérés sur la plateforme. L'avis final du CPP sera également posté sur la plateforme.

Jusque-là, les procédures pour les essais cliniques étaient régies par la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 (41). Cette directive est entrée en application le 1^{er} mai 2004. Avant 2004, il y avait une disparité entre les états membres de l'Union Européenne et donc des pratiques différentes, ce qui rendait complexe de mener des essais cliniques multinationaux. A partir de 2004, l'harmonisation a eu lieu, même si les systèmes et procédures nationaux persistent jusque-là. La directive est un texte utilisé par l'Union Européenne pour prendre des mesures. Une fois votée au niveau européen, elle doit ensuite être transposée par les états membres dans leur droit national, à la différence du règlement, qui s'applique directement. Les états membres sont donc libres d'adapter certaines mesures dans leur pays.

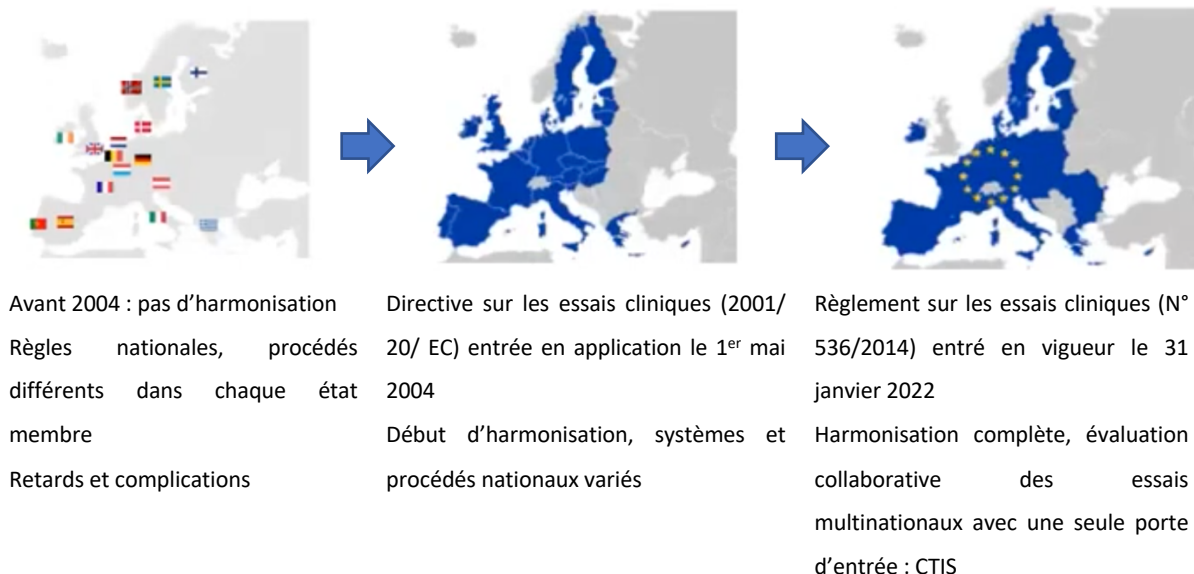


Figure 5 Évolution de la loi sur les essais cliniques dans l'Union Européenne

2.3 Demande d'autorisation d'essai clinique selon le Règlement européen N°536/2014 sur les essais cliniques de médicaments en Europe

2.3.1 Historique

Le règlement européen (42) a été publié le 27 mai 2014 mais sa date d'entrée en application était conditionnée par la mise en service du portail CTIS (Clinical Trial Information System). Il est donc entré en vigueur le 31 janvier 2022 et ses dispositions ont été directement applicables en France. Une période de transition de 3 ans est applicable avec la coexistence des 2 législations : la directive 2001/20/CE et le règlement. Jusqu'au 31 janvier 2023, le dépôt des dossiers sur la plateforme CTIS se fait sur la base du volontariat des promoteurs, il est tout à fait possible jusqu'à cette date de soumettre à chaque autorité compétente et chaque comité d'éthique individuellement et nationalement. Le Code de la Santé Publique en France a été adapté au niveau législatif et réglementaire puisque certaines dispositions du règlement renvoient au droit national. Après le 31 janvier 2023, tous les nouveaux essais cliniques devront être soumis selon le nouveau règlement européen. La fin de la période transitoire est le 31 janvier 2025, c'est-à-dire, que tous les promoteurs devront se mettre en conformité avec le nouveau règlement pour leurs essais en cours ou futurs.

Les essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen sont mentionnés au dernier alinéa de l'article L. 1121-1 du CSP et sont régis par les dispositions particulières prévues à l'article L. 1124-1 du CSP et certaines dispositions du décret N° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicaments. Ce règlement vise à harmoniser la réglementation applicable aux essais cliniques dans toute l'Europe. (43)

Pour les patients, cela renforce et accélère la mise à disposition des innovations. L'évaluation est harmonisée entre les pays avec une approche collégiale. Face à la complexité croissante des protocoles, les données sont centralisées et les informations sur les essais sont partagées au niveau européen. Cela renforce également la surveillance coordonnée des essais cliniques et l'information disponible sur les essais cliniques et les produits (publication des décisions prises, des rapports d'évaluation et des résultats de la recherche conduites par le promoteur).

Pour les promoteurs, cela renforce la visibilité de l'évaluation avec une harmonisation européenne des évaluations scientifiques et des pratiques, une mutualisation des expertises des autorités nationales et des comités d'éthique avec un partage des résultats pour favoriser la recherche clinique. Cela renforce également la prédictibilité des calendriers d'autorisation des essais cliniques puisque les délais de revue sont harmonisés et bien évidemment, cela facilite le dépôt des dossiers pour un essai multicentrique puisque la plateforme sert pour tous les pays.

Les grands principes des essais cliniques de la directive 2001/20/CE sont toujours applicables dans le règlement, à savoir :

- un essai clinique doit être approuvé par le comité d'éthique, pour les aspects éthiques, et par l'autorité compétente, pour les aspects scientifiques, dans chaque pays où l'essai va se dérouler,
- l'obligation d'information préalable et de consentement éclairé et expresse des personnes participant à l'essai,
- le promoteur, responsable de l'essai clinique, doit être établi dans l'Union Européenne ou alors il doit désigner un représentant légal établi dans l'Union Européenne,

- l'essai clinique ne peut pas se dérouler sans la surveillance d'un investigateur,
- les pays dans lesquels se déroulent les essais cliniques peuvent prendre des mesures correctives sur les essais cliniques (modification, suspension ou interdiction).

L'avancée majeure du règlement est la création du portail unique CTIS pour l'échange d'informations sur les essais cliniques dans l'Union Européenne. Cette nouvelle interface comporte de nombreux avantages. En effet, le promoteur va déposer un dossier unique à soumettre sur le CTIS à tous les états membres dans lequel l'essai doit se dérouler. La partie I du dossier sera unique pour tous les états membres concernés, ce sont les autorités compétentes de chaque pays qui verront cette partie et le promoteur soumettra une partie II par état membre concerné, qui sera revu par les comités d'éthique.

En France, les documents soumis dans la partie II du CTIS seront transférés automatiquement sur la plateforme SIRIPH pour ensuite assurer le tirage au sort et l'attribution d'un CPP.

Les échanges entre le promoteur et les états membres passent uniquement par le CTIS.

Tableau IV Compétences respectives des autorités compétentes et des comités d'éthique pour l'évaluation des documents (44)

Partie I « scientifique »	Partie 2 « éthique »
<ul style="list-style-type: none"> - Analyse bénéfiques / risques (notamment sécurité du médicament) - Conformité avec les exigences en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires - Conformité avec les exigences d'étiquetage - Caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Consentement éclairé - Rétribution ou indemnisation des participants - Modalités de recrutement des participants - Protection des données personnelles - Moyens humains et matériels - Compensation des dommages

Il reste primordial que le CPP puisse donner son avis sur la partie I. L'expertise respective des autorités compétentes et des CPP sur l'aspect scientifique de la recherche n'est ni contradictoire, ni redondant mais complémentaire, c'est pour cela qu'il a été ajouté l'article R. 1124-10 dans le CSP pour permettre au comité d'éthique de faire des observations en lien avec l'éthique sur des éléments relevant de la partie I du dossier.

Il n'existe plus de numéro EudraCT sur la plateforme CTIS, la plateforme attribuera un numéro EUCT à chaque essai clinique lors de la création du dossier. Ce numéro devra apparaître pour tous les échanges ultérieurs.

2.3.2 Partie I du dossier (45)

Nous développerons dans cette partie, uniquement les différences entre la procédure nationale française de demande d'autorisation d'essai clinique et le nouveau règlement européen sur les essais cliniques.

- Lettre d'accompagnement

La lettre ne doit pas reprendre les informations figurant déjà dans le formulaire de demande, sauf pour des essais cliniques particuliers : population vulnérable, première administration à l'homme, essai bénéficiant d'un avis scientifique ou d'un plan d'investigation pédiatrique, type de médicament expérimental (stupéfiant, psychotrope, radiopharmaceutique ou contenant des OGM, médicament orphelin).

La lettre va indiquer l'emplacement de certaines informations dans les documents.

- Attestation en vue de l'importation de médicaments nécessaires à la réalisation d'une recherche impliquant la personne humaine

Ce document n'est pas un requis sur la plateforme CTIS. Si l'ANSM fait partie des états membres pour une étude, pour les médicaments provenant d'un pays dans l'Union Européenne ou hors Union Européenne, l'attestation d'importation pour les douanes est à

transmettre par mail à l'ANSM en même temps que le dépôt sur le CTIS et l'ANSM renverra par mail l'attestation signée en même temps que l'autorisation sur l'essai clinique sur le CTIS.

Tableau V Liste des pièces constitutives de la partie I

Documents	Document obligatoire ou requis le cas échéant
Lettre d'accompagnement	Obligatoire
Formulaire de demande	Obligatoire (rempli directement sur le portail CTIS)
Protocole	Obligatoire
Résumé du protocole	Obligatoire (en français pour l'ANSM)
Charte du Comité de Surveillance	Requis si applicable
Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit	Obligatoire
Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental (Copie de l'autorisation du site de fabrication et certificat de conformité aux BPF)	Obligatoire si le médicament ne bénéficie pas d'une AMM
Dossier du médicament expérimental	Obligatoire
Dossier du médicament auxiliaire	Requis si applicable
Avis scientifique	Requis si applicable
Plan d'Investigation Pédiatrique	Requis si applicable
Contenu de l'étiquetage pour les médicaments expérimentaux	Obligatoire (en français pour l'ANSM)

2.3.3 Partie II du dossier (46)

Pour renforcer l'harmonisation des documents, certains formulaires ont été élaborés au niveau européen :

- information et consentement
- CV des investigateurs principaux
- adéquation des sites d'investigation

- compensation pour les participants
- déclaration d'intérêt des investigateurs
- échantillons biologiques

Ces formulaires sont en anglais mais ils doivent être remplis en français pour l'ANSM.

Le document additionnel est également disponible sous un format prédéfini. Étant donné que le document additionnel est un document requis pour l'ANSM, il pourra être soumis sur la plateforme CTIS dans la catégorie « dispositions financières ».

Tableau VI Liste des pièces constitutives de la partie II

Documents à fournir pour chaque état membre concerné	Document obligatoire ou requis le cas échéant
Modalités de recrutement	Obligatoire
Lettre d'information des participants Formulaire et procédure de consentement	Obligatoire
Aptitude des investigateurs	Obligatoire, à fournir pour chaque état membre concerné
Adéquation des équipements	Obligatoire
Attestation d'assurance	Obligatoire
Dispositions financières	Obligatoire
Preuve du paiement de droits pour la soumission de la demande	Non requis en France
Preuve de la conformité du traitement des données avec le Règlement général sur la protection des données (RGPD)	Obligatoire

D'autres documents restent nationaux : l'attestation d'assurance, l'autorisation de lieu et le récépissé de la CNIL de la déclaration de conformité.

Les documents patients remis en cours d'essai (type questionnaire, carnet patient) doivent être évalués par les CPP. Ils n'ont pas d'emplacement sur le CTIS pour les soumettre à ce jour, il faut les soumettre avec la note d'information.

2.3.4 Principes généraux pour la validation (42)

Au moment du dépôt du dossier, le demandeur va désigner les différents pays dans lesquels il aimerait que l'essai se déroule pour qu'ils évaluent le dossier et en désigner un comme état membre rapporteur. C'est ce pays qui aura le rôle de coordonner l'évaluation du dossier pour l'ensemble des états membres, les autres pays étant considérés comme des états membres concernés. Si l'état membre rapporteur ne souhaite pas l'être, il peut le notifier et les autres états membres peuvent se proposer pour prendre la place. En revanche, si l'essai clinique ne fait intervenir qu'un seul état membre, il deviendra automatiquement rapporteur.

Ensuite, l'état membre rapporteur disposera de 10 jours pour valider le dossier. Les autres états membres peuvent également communiquer leurs remarques à l'état membre rapporteur dans un délai de 7 jours à compter du dépôt de dossier de demande.

L'étape de validation repose sur 2 évaluations :

- L'essai clinique proposé doit entrer dans le champ d'application du règlement : le règlement s'applique à tous les essais cliniques conduits dans l'Union Européenne et ne s'applique pas aux études non interventionnelles
- Le dossier de demande doit être complet conformément à l'annexe I du règlement, c'est-à-dire, que les documents s'ouvrent et correspondent au champ dans lequel ils sont téléchargés, le protocole et la BI sont rédigés sous une forme facilement accessible et consultable, la lettre de couverture permet d'identifier toutes les caractéristiques particulières du dossier et est signée par le promoteur, tous les médicaments sont bien listés sur la plateforme CTIS et les dossiers des médicaments sont complets.

Après cette période de validation, une notification sur le portail de validation sera transmise au promoteur pour lancer le début de la phase d'évaluation. Si l'état membre rapporteur n'a pas informé le promoteur dans les délais, le dossier de demande est considéré

comme complet. Si des modifications sont nécessaires, le promoteur pourra compléter le dossier dans un délai de 10 jours, puis l'état membre rapporteur aura 5 jours pour valider les documents.

2.3.5 Rapport d'évaluation de la partie I

L'état membre rapporteur doit transmettre le rapport d'évaluation de la partie I au promoteur et aux autres états membres concernés dans un délai de 45 jours, à compter de la date de validation.

Pour les essais cliniques faisant intervenir plus d'un état membre, le processus d'évaluation comprend 3 phases :

- une phase d'évaluation initiale par l'état membre rapporteur dans un délai de 26 jours à compter de la date de validation. Pendant cette période, c'est lui qui sera en charge d'initier le rapport d'évaluation pour que les états membres concernés puissent y intégrer leurs commentaires
- une phase d'examen coordonnée entre tous les états membres concernés. Cette étape dure 12 jours à compter de la fin de la phase d'évaluation initiale
- une phase de consolidation réalisée par l'état membre rapporteur dans un délai de 7 jours après la fin de la phase d'examen coordonnée. L'état membre rapporteur va tenir compte de toutes les remarques des différents états membres pour finaliser le rapport d'évaluation de la partie I.

Tout au long de l'évaluation du dossier, l'état membre rapporteur peut demander au promoteur de lui fournir des informations supplémentaires.

La date de transmission sur la plateforme du rapport final d'évaluation de la partie I est la date de rapport.

Le promoteur doit communiquer les informations complémentaires dans un délai qui ne dépasse pas 12 jours.

Après réception des dernières informations, tous les états membres font leur revue dans les 12 jours qui suivent le dépôt des informations et la consolidation a lieu dans un délai de 7 jours maximum à compter de la fin de l'examen coordonné.

Les délais peuvent être prolongés de 50 jours supplémentaires au total pour les essais cliniques portant sur un médicament de thérapie innovante.

2.3.6 Rapport d'évaluation pour la partie II

Chaque état va évaluer indépendamment les documents correspondant à son pays pour la partie éthique du dossier.

Chaque état membre dispose de 45 jours pour évaluer le dossier et soumettre son rapport sur le portail CTIS.

L'Agence Européenne du Médicament a préparé un modèle de rapport qui va aider chaque comité d'éthique à évaluer la partie II du dossier avec conclusion et considérations. Le comité d'éthique listera ses questions au promoteur dans ce rapport, il comprendra l'avis final du CPP et reprendra la liste des sites et investigateurs autorisés, la liste des documents sur lesquels l'évaluation est basée et la liste des membres du comité d'éthique ayant contribué à l'évaluation.

Le promoteur disposera de 12 jours pour fournir les informations complémentaires et le comité d'éthique aura 19 jours pour conclure sur son évaluation.

2.3.7 Décision relative à l'essai clinique

Chaque état membre notifiera au promoteur sur la plateforme CTIS si l'essai clinique est autorisé dans le pays, autorisé sous conditions ou s'il est refusé. La décision unique se fera dans un délai de 5 jours à compter de la date de rapport ou du dernier jour de l'évaluation.

2.3.8 Discussion autour du nouveau règlement

Quatre changements sont à noter depuis la mise en place du nouveau règlement sur les essais cliniques :

- Une évaluation coordonnée

Le type d'informations requises pour les demandes d'essais cliniques reste le même, ce sont les équipes d'évaluation des différentes autorités compétentes qui vont devoir travailler en étroite collaboration pour respecter les délais et communiquer entre elles au-delà des frontières. La seule communication qui existait avant le portail CTIS (47) était la communication entre elles des notifications des autorisations afin de compléter les dossiers de demandes d'autorisation d'essai clinique.

L'état membre rapporteur a un rôle majeur puisque c'est le chef d'orchestre du processus d'évaluation, les promoteurs devront choisir cet état avec soin.

- Base de données électronique centralisée

Le portail CTIS va permettre aux promoteurs de soumettre leur demande dans une trentaine de pays de l'Union Européenne par l'intermédiaire d'une seule soumission. Le CTIS sera également utilisé pour les rapports de sécurité, les demandes de modifications substantielles, les notifications de début et fin d'étude par exemple. Les avis et alertes seront également émis par l'intermédiaire du portail.

- Transparence

Auparavant, la transparence n'était pas nécessaire avant l'autorisation de mise sur le marché, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui car le nouveau règlement exige la transparence tout au long du processus du développement du médicament, le but étant de promouvoir les essais cliniques au public. Les promoteurs peuvent toujours différer la publication de certains détails pour protéger les données personnelles, les informations commercialement confidentielles.

- Nouveaux délais

Alors que l'ANSM disposait de 60 jours (ou 90 jours voir 180 jours pour un MTI) pour donner son avis sur une demande d'essai clinique entre le moment du dépôt du dossier et la décision finale, les délais sont réduits à une évaluation de 45 jours (+ 50 jours pour un MTI).

Les promoteurs disposent de 12 jours maximum pour répondre aux demandes des autorités par exemple.

Tableau VII Schéma des délais pour une demande d'autorisation clinique en utilisant la procédure nationale et en utilisant le nouveau règlement européen

Soumission nationale à l'ANSM	Soumission en utilisant le nouveau règlement européen
J0 : dépôt du dossier J10 : recevabilité du dossier Évaluation scientifique du dossier : conclusion de l'évaluation et demandes d'informations complémentaires J60 (ou J90 pour un MTI, voir J180) : Décision finale	J0 : dépôt du dossier J10 : validation du dossier par l'état membre de référence Puis 45 jours pour l'évaluation de la partie I (+ 50 jours si MTI) J36 : Phase d'évaluation initiale par l'état membre de référence J48 : Phase d'examen coordonnée par tous les états membres concernés J55 : Phase de consolidation par l'état membre de référence Publication de la décision finale 5 jours après la date d'émission du rapport d'évaluation

Par l'intermédiaire du portail CTIS, la France va faire bénéficier l'Union Européenne de son haut niveau de recherche et accompagner les promoteurs pour obtenir leur autorisation d'essai clinique. En 2020, 809 autorisations d'essais cliniques portant sur un médicament ont été délivrées en France. La plateforme CTIS étant très récente, au 1^{er} avril 2022, 26 dossiers sont en cours d'évaluation sur la plateforme dont 6 impliquant la France (5 multinationaux et

1 mononational) : 3 dossiers soumis par des promoteurs industriels et 3 par des académiques où la France est état membre concerné. (44)

Pour favoriser la communication entre les promoteurs et l'ANSM, un guichet innovation et orientation a été mis en place pour accompagner les promoteurs dans la constitution du dossier, afin d'anticiper et échanger sur les aspects réglementaires et scientifiques en amont, identifier les éventuels points problématiques et évaluer la conformité du développement selon les attentes des régulateurs.

Toutes ces démarches inscrivent la France dans son plan innovation santé 2030 qui date du 29 juin 2021 (48). La France investit dans la recherche clinique pour renforcer ses capacités et faire de la France le pays leader en Europe sur les essais cliniques (49). On remarque bien que la France est compétitive vis-à-vis des autres pays d'Europe, notamment sur les délais réglementaires. L'objectif est d'augmenter le nombre d'essais cliniques en France et donc le nombre de patients inclus, tout en continuant à réduire les délais d'autorisation. Pour continuer à réduire les délais, la charge des comités d'éthique a été allégée en spécialisant certains comités pour le traitement des dossiers portant sur les phases précoces par exemple et aussi en harmonisant leurs pratiques au niveau national.

Concernant les médicaments de thérapie innovante, la France est en net retard pour leur production : en 2020, seulement 5 biothérapies sont produites en France contre 21 en Allemagne et 12 en Italie, sur les 76 autorisées et commercialisées en Europe. La faible offre d'entreprises de production en France conduit les promoteurs à produire à l'étranger. Le tissu industriel doit donc être renforcé pour ne plus dépendre des biothérapies étrangères, le but étant de faire de la France un leader européen en bioproduction pharmaceutique d'ici 2030. Cependant, selon l'étude du LEEM (les entreprises du médicament) publiée en novembre 2019 (50), 36 sociétés françaises étaient impliquées dans une centaine de programmes de recherche et développement dans les MTI. Ce chiffre est encourageant puisque le Royaume-Uni comptait 149 programmes et l'Allemagne, 74 programmes. Les médicaments dont les principes actifs sont produits à partir du vivant représentent actuellement 50% des essais cliniques en cours en France. La médecine personnalisée a vu le jour grâce à ces biothérapies en apportant une solution médicale adaptée pour les patients sans alternative thérapeutique.

En revanche, ces nouvelles thérapies représentent un défi majeur puisque ces traitements sont très coûteux, jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros par patient. En 2019, le marché des biomédicaments représentait un quart du marché mondial du médicament avec une croissance moyenne de 8 à 9% par an, c'est pour cela que la France doit s'adapter.

3. COMPARAISON DE LA RÉGLEMENTATION SUR LES MTI HORS EUROPE

Dans cette partie, nous allons développer les différences réglementaires pour les pays qui respectent les recommandations ICH au sein du domaine des médicaments de thérapie innovante.

Les défis réglementaires sont dominés par deux problèmes : l'hétérogénéité des procédures nationales et les exigences relatives au dossier réglementaire. Les recherches portant sur un MTI doivent être conformes à la fois aux exigences réglementaires relatives aux essais cliniques mais aussi aux MTI. De plus, les médicaments expérimentaux de thérapie cellulaire ou de thérapie génique qui font appel à un transfert de gènes et sont conformes à la définition d'organismes de la directive européenne, sont également soumis au cadre réglementaire des organismes génétiquement modifiés en Europe ou des organismes vivants modifiés au Japon notamment.

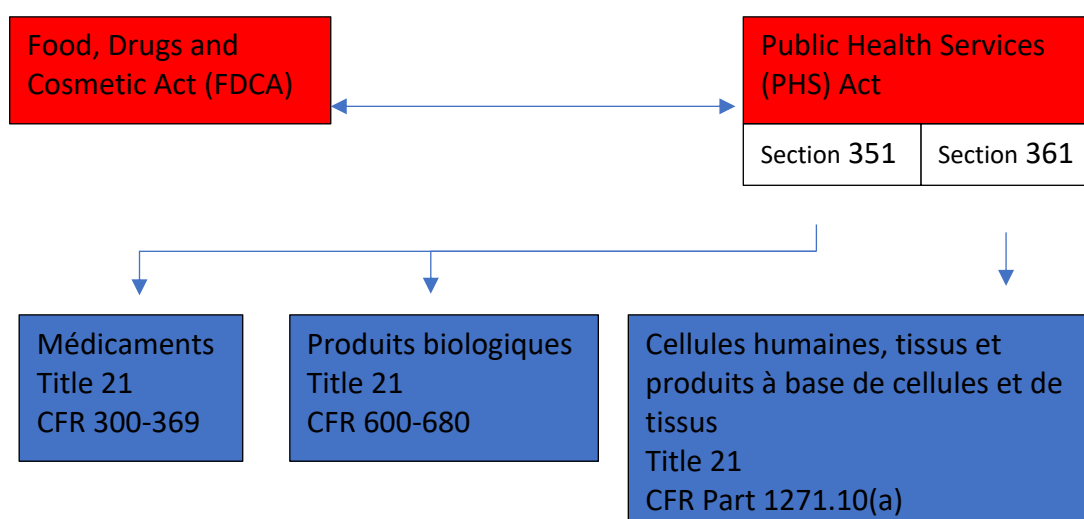
3.1 Environnement réglementaire des MTI aux États-Unis

La FDA (Food and Drug Administration) est l'autorité compétente américaine.

La notion de MTI n'existe pas aux États-Unis. En effet, le médicament biologique est défini dans la loi Fédérale Food, Drug and Cosmetic (FDCA) et régulé par la loi Public Health Service (PHS), équivalent du Code de la Santé Publique section 351, comme étant "un virus, un sérum thérapeutique, une toxine, une antitoxine, un vaccin, du sang, un composant ou un dérivé du sang, un produit allergène ou un produit analogue, ... applicable à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie ou d'une affection humaine" (51). Les règlements et les politiques de la FDA ont établi que les produits biologiques comprennent les produits

dérivés du sang, les vaccins, les produits allergènes de diagnostic in vivo, les produits d'immunoglobuline, les produits contenant des cellules ou des micro-organismes et la plupart des produits protéiques. Les produits biologiques soumis à la loi PHS répondent également à la définition des médicaments selon la loi FDCA. En revanche, contrairement à l'Europe, les hormones telles que l'insuline, le glucagon et l'hormone de croissance humaine sont réglementées comme des médicaments en vertu de la FDCA et non comme des produits biologiques en vertu de la loi PHS.

La réglementation applicable aux cellules humaines, tissus et produits à base de cellules et de tissus est définie dans le code réglementaire fédéral (CFR) partie 1271 et dans la loi PHS section 361 et ne sont pas considérés comme des produits biologiques (52). L'objectif de cette réglementation est de créer un système d'enregistrement pour les établissements qui fabriquent des médicaments et d'établir l'admissibilité des donneurs, les bonnes pratiques actuelles en matière de tissus et d'autres procédures pour empêcher l'introduction, la transmission et la propagation de maladies. D'autres sections sont également détaillées comme les modalités d'éligibilité du donneur, les bonnes pratiques actuelles en matière de tissus et les exigences pour les établissements impliqués dans le développement de ce type de médicament.



En rouge : Loi

En bleu : Règlement

Figure 6 Lois et règlements définissant le périmètre des MTI aux États-Unis

Le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) et le Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) de la FDA sont tous deux responsables de la réglementation des produits biologiques thérapeutiques, y compris de l'examen et de la surveillance avant commercialisation. Les catégories de produits biologiques thérapeutiques réglementées par le CDER sont les suivantes :

- Anticorps monoclonaux pour une utilisation in vivo.
- La plupart des protéines destinées à un usage thérapeutique, y compris les cytokines (par exemple, les interférons), les enzymes (par exemple, les thrombolytiques) et d'autres protéines, à l'exception de celles qui sont spécifiquement attribuées au CBER (par exemple, les vaccins et les produits sanguins). Cette catégorie comprend les protéines thérapeutiques dérivées de plantes, d'animaux, d'humains ou de micro-organismes, ainsi que les versions recombinantes de ces produits. Les exceptions à cette règle sont les facteurs de coagulation (tant recombinants que dérivés du plasma humain).
- Immunomodulateurs (produits non-vaccinaux et non-allergéniques destinés à traiter une maladie en inhibant ou en régulant à la baisse une réponse immunitaire pathologique préexistante).
- Facteurs de croissance, cytokines et anticorps monoclonaux destinés à mobiliser, stimuler, diminuer ou modifier de toute autre manière la production de cellules hématopoïétiques in vivo.

Les produits biologiques (comme les autres médicaments) doivent obtenir une autorisation d'essai clinique de la FDA pour être testés chez l'homme. La demande se fait en utilisant une demande de nouveau médicament expérimental (IND) conformément aux réglementations du 21 CFR 312. Ce dossier restera valable tout au long du développement du produit, les essais cliniques se rajouteront les uns à la suite des autres, contrairement à la réglementation européenne où chaque essai est soumis individuellement. Le point essentiel d'une soumission à la FDA est le format de la documentation : Les documents doivent être au format eCTD (electronic Common Technical Document) qui est la version électronique du format spécifique de dossier de demande d'autorisation clinique. Ce format est reconnu dans la zone ICH.

Concernant les délais, la FDA se réserve un délai de 30 jours. Le procédé est simplifié par rapport à la réglementation européenne, puisque le délai de revue est largement plus rapide et le silence de l'autorité compétente vaut autorisation d'essai clinique. Les honoraires de la FDA se comptent en centaine de milliers de dollars pour une soumission d'essai clinique portant sur un médicament biologique.

Pour débiter aux États-Unis, l'essai clinique doit également être approuvé par un comité d'éthique (Institutional Review Board). Le même type de documents que ceux décrits dans cette thèse sera soumis à un comité d'éthique qui sera choisi par le promoteur. Les délais sont très rapides, puisque quelques semaines voire quelques jours suffisent au comité pour revoir la documentation et donner son avis sur l'essai clinique. Comme les IRB sont des organismes privés aux États-Unis, ils ont la liberté de pouvoir fixer leurs propres délais et le montant de leurs honoraires.

Une demande d'autorisation d'essai clinique aux États-Unis est beaucoup plus rapide mais également beaucoup plus onéreuse. Les États-Unis sont encore considérés aujourd'hui comme les leaders mondiaux en terme de développement sur ce type de médicament puisque 500 sociétés participent à plus de 1500 programmes.

Les promoteurs peuvent faire une demande de « pre-IND meeting » avec la FDA, qui est l'équivalent d'un avis scientifique, à n'importe quel moment du développement du produit et spécifiques pour les questions sur les produits biologiques.

3.2 Environnement réglementaire des MTI au Canada

L'autorité compétente au Canada est Health Canada.

Tous les médicaments commercialisés au Canada sont assujettis à la loi et au règlement sur les aliments et drogues. Comme aux États-Unis, les thérapies innovantes sont catégorisées comme des produits biologiques. Le Canada suit les recommandations ICH mais aussi celles de la FDA et l'EMA, Health Canada a publié un guide de bonnes pratiques spécifiques aux thérapies cellulaires.

Health Canada invite les promoteurs à demander une réunion de consultation préalable à la soumission d'un essai clinique. Cette réunion préalable à la soumission donne l'occasion au promoteur de présenter des données pertinentes, de discuter de ses préoccupations et de résoudre des problèmes concernant le développement du médicament. Elle donne également à Santé Canada l'occasion de fournir des conseils sur l'acceptabilité de l'essai ou des essais proposés. (53)

Bien que la portée du CTD de l'ICH ne comprenne pas les soumissions d'essai clinique, Health Canada demande aux promoteurs de soumettre une demande d'autorisation d'essai clinique au format CTD afin de faciliter la préparation de l'information sur les présentations de drogues tout au long du cycle de vie d'un médicament.

Pour les essais cliniques portant sur un médicament biologique ou radiopharmaceutique, la Direction des produits biologiques et des thérapies géniques (BGTD) prend la main pour évaluer le dossier.

Toutes les demandes d'essais cliniques sont soumises à une période d'examen par défaut de 30 jours à compter de la date de réception d'une demande complète à Health Canada.

La demande est d'abord soumise à une phase d'examen préliminaire pour s'assurer que tous les éléments de la demande ont été fournis. Une fois l'acceptabilité vérifiée, la demande est traitée pour examen et un accusé de réception est envoyé au promoteur pour indiquer le début de la période d'examen.

Une fois l'examen terminé, la demande est soit autorisée (une lettre de non-objection est émise), soit rejetée (un avis de non-satisfaction est émis) par l'autorité canadienne.

Tel que défini dans le règlement, l'étude doit également être approuvée par un comité d'éthique, nommé Research Ethics Board au Canada.

3.3 Environnement réglementaire des MTI en Chine

C'est en 2003 que le premier produit de thérapie génique au monde a été approuvé en Chine. Il s'agit du Gendicine (adénovirus p53 humain recombinant) utilisé pour le traitement du cancer avancé de la tête et du cou. La Chine se classe au deuxième rang sur la carte mondiale des essais cliniques de thérapies innovantes.

L'Administration nationale des produits médicaux (NMPA) est l'agence de réglementation qui assure la surveillance réglementaire des thérapies innovantes en Chine. Ces dernières années, l'agence a promulgué de nombreuses directives pour régir la recherche et le développement des thérapies innovantes qui sont nommées produits biologiques thérapeutiques en Chine (54):

- 2015 : lignes directrices pour la gestion de la recherche clinique sur les cellules souches, le contrôle qualité de la préparation des cellules souches et la recherche préclinique
- 2017 : principes directeurs pour la recherche et l'évaluation des produits de thérapie cellulaire
- 2018 : directive sur l'étude de la chimie, de la fabrication et des contrôles et les exigences en matière de documents pour les demandes d'essais cliniques de thérapie cellulaire
- Depuis 2019, la NMPA a lancé le plan d'action scientifique de réglementation des médicaments en Chine, qui inclut les produits de thérapie cellulaire et génique dans un premier lot de projets prioritaires. Grâce à ce plan d'action, l'agence a publié une série de projets de lignes directrices pour la consultation des promoteurs afin d'améliorer le processus d'évaluation des MTI. Ces lignes directrices couvrent une série de sujets (par exemple, chimie, production, contrôle qualité, non clinique, transduction génique, conduite des essais cliniques) en matière de thérapie cellulaire et génique
- En février 2021, la NMPA a finalisé une directive pour les essais cliniques des produits de thérapie immunocytaire
- En juin 2021, l'agence a publié un nouveau projet de directive en consultation publique sur les exigences relatives aux études cliniques avec suivi à long terme des produits de thérapie génique

Actuellement, les produits de thérapie cellulaire et génique sont classés comme des produits biologiques en Chine. Une consultation en amont avec l'autorité compétente pour discuter du plan de développement clinique est fortement encouragée. (55)

L'autorité chinoise a également joué un rôle actif sur la scène internationale et a soumis dernièrement à l'ICH deux propositions de documents de réflexion sur les produits de thérapie cellulaire et génique, ce qui témoigne de son engagement à promouvoir la coopération et l'harmonisation internationale dans le domaine des MTI. Le gouvernement chinois a donné la priorité à l'innovation en mars 2021 en matière de médecine génique et régénérative afin d'encourager la recherche et le développement dans le domaine des MTI. L'espoir est que la mise en place d'une politique forte apportera un soutien continu à l'environnement des MTI et qu'elle facilitera davantage de collaborations multilatérales entre les universités, les entreprises de biotechnologie et le gouvernement.

Concernant les délais d'approbation d'un essai clinique en Chine, après la soumission, s'il n'y a pas de commentaires de la NMPA après 60 jours ouvrables, l'essai clinique est réputé autorisé.

3.4 Environnement réglementaire des MTI au Japon

Au Japon, deux lois principales régissent la technologie des MTI qui sont désignés comme des médicaments régénératifs : la loi sur la sécurité de la médecine régénérative et la loi sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux (PMD) (54). En juin 2014, le ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales a annoncé la stratégie Sakigake pour accélérer le développement de certains produits. L'un des principaux éléments de cette stratégie est son système de désignation, qui encourage la recherche et le développement précoce et les essais cliniques en menant des consultations prioritaires, une évaluation précoce et des examens prioritaires pour les MTI en phase précoce, y compris la médecine régénérative, qui donne des résultats prometteurs.

Au fil des ans, la PMDA a également publié des lignes directrices pour différents types de MTI, y compris des lignes directrices sur la garantie de la qualité et de la sécurité des

produits de thérapie génique et sur le développement des immunothérapies. L'autorité compétente a démarré des consultations sur la stratégie scientifique réglementaire afin de fournir des conseils sur les essais de développement précoce et les exigences relatives au démarrage des essais cliniques au Japon. Pour les MTI, les consultations de stratégie scientifique réglementaire sur la qualité (sécurité virale, contamination microbienne, spécifications) et la sécurité (toxicité générale, immunogénicité) sont obligatoires pour le lancement d'un essai clinique.

Au Japon, les produits de thérapie génique (in vivo et ex vivo) sont réglementés par la loi de Carthagène sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique par le biais de règlements sur l'utilisation d'organismes vivants modifiés. L'approbation préalable du ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales et du ministre de l'environnement est requise afin de garantir que les produits ne présentent pas d'effet négatif sur l'environnement local avant de commencer un essai clinique.

En tant que pionnier des MTI, le Japon devrait se développer en tant que destination d'investissement et d'approbation pour les multinationales développant des traitements ce type de produits. En mars 2020, le gouvernement du Japon a approuvé la deuxième phase de sa stratégie quinquennale en matière de santé et de médecine, qui a été mise en œuvre le 1er avril 2020. La nouvelle stratégie a établi six domaines prioritaires pour la poursuite de la recherche et du développement, notamment les produits pharmaceutiques, les MTI, les génomes et les plateformes d'échanges de données, les équipements médicaux et la recherche fondamentale sur les maladies. (56)

La réalisation d'études cliniques au Japon peut être nécessaire pour obtenir l'approbation du produit dans ce pays. Dans certains cas, les données cliniques étrangères seront acceptées. Dans d'autres cas, vous devrez effectuer un essai clinique local ou une étude de transition au Japon.

Les procédures de soumission d'un essai clinique sont les mêmes qu'aux États-Unis, à savoir, soumettre un IND à la FDA et avoir l'accord d'un comité d'éthique pour débiter un essai clinique.

3.5 Environnement réglementaire des MTI en Corée du sud

La Corée du Sud dispose d'un environnement de recherche et de développement actif dans le domaine des MTI. En juillet 2019, il y avait 16 thérapies cellulaires approuvées en Corée du Sud, toutes développées localement et approuvées en vertu de la loi sur les affaires pharmaceutiques, qui fournit le cadre réglementaire pour les thérapies avancées avant 2021.

En 2020, le ministère sud-coréen de la Santé et des Affaires sociales a mis en vigueur la nouvelle loi « Advanced Regenerative-Bio » afin d'améliorer l'accès à la médecine régénérative avancée et aux produits biopharmaceutiques sur le marché sud-coréen. Cette nouvelle loi servira de base à un système de gestion de la sécurité tout au long du cycle de vie de la médecine régénérative avancée et des produits biopharmaceutiques utilisant des cellules souches, ainsi qu'au développement technique sur le marché en pleine expansion de la médecine régénérative. Dans ce nouveau cadre, le ministère est chargé de la surveillance réglementaire de la pratique médicale et de l'utilisation de la médecine régénérative à des fins de recherche clinique, tandis que le ministère de la sécurité alimentaire et des médicaments (MFDS) supervise l'utilisation commerciale et la fabrication de la thérapie cellulaire et génique. (54)

Les principaux changements apportés par la nouvelle loi sont les suivants :

- Définitions et champ d'application des médicaments régénératifs et de la thérapie cellulaire (la thérapie cellulaire humaine, la thérapie génique, l'ingénierie tissulaire et la thérapie par fusion sont classées dans la médecine régénérative avancée)
- Une procédure expéditive dédiée qui permet une évaluation plus rapide ;
- Une autorisation conditionnelle dans laquelle les promoteurs peuvent demander l'utilisation des données cliniques récoltées de phase 2 pour démontrer l'efficacité et la sécurité et compléter avec des données cliniques de phase 3 ou de confirmation.

Avec cette nouvelle loi, l'industrie s'attend à ce que le temps de recherche et de développement de ces produits soit raccourci. Le ministère désignera les produits biopharmaceutiques avancés comme des produits à développement rapide. La commercialisation de ces produits sera soutenue par des examens personnalisés et

prioritaires dès les premières étapes du développement. Le processus d'approbation des produits pour la voie rapide est raccourci de 115 jours à 90 jours. Le ministère a également publié diverses lignes directrices sur les thérapies cellulaires, géniques et tissulaires, telles que des lignes directrices sur l'évaluation de la qualité des médicaments de thérapie avancée basés sur l'édition de gènes, l'évaluation non clinique des produits de thérapie génique et les produits combinés à base de cellules.

Afin d'améliorer la compétitivité de l'environnement local en matière de thérapies avancées, le MHLW a également créé le Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Cet institut sert de centre scientifique de réglementation pour la recherche et l'étude des politiques relatives aux thérapies innovantes et pour former les experts nécessaires à la fabrication et à la gestion de la qualité des produits.

Pour la soumission d'un essai clinique en Corée du sud, les documents doivent être soumis en coréen sur une plateforme électronique nommée KiFDA à l'autorité compétente et au comité d'éthique.

Quel que soit la zone géographique, l'environnement réglementaire portant sur les MTI a grandement évolué ces dernières années avec un plus grand nombre d'autorisations précoces de thérapies innovantes grâce à l'introduction de cadres réglementaires par les autorités compétentes. Ces approbations ont démontré que les régulateurs de la région sont davantage prêts à évaluer et à autoriser les thérapies innovantes dans le monde entier. De nombreuses multinationales pharmaceutiques tirent parti de ces nouvelles voies réglementaires pour les thérapies innovantes afin de les introduire en Asie. La région continue d'être un point chaud pour les thérapies innovantes grâce aux diverses politiques de soutien introduites par les gouvernements pour encourager l'innovation, la recherche et le développement en Asie. La plupart des autorités compétentes font partie du groupe de travail d'experts pour la nouvelle directive ICH S12.

Tableau VIII Récapitulatif des différentes réglementations des MTI en fonction des pays

Pays	Classification	Loi / Règlement	Agence réglementaire
Etats-Unis	Human Cell, Tissue, and cellular and tissue-based Product Autres	21 CFR 1271 / Section 361 PHSA 21 CFR 1271 / Section 351 PHSA	FDA / CBER
Canada	Biologics	Food and Drug Regulation	Health Canada / BGTD
Chine	Therapeutic biological product	Drug Administration Law Drug registration regulation	National Medical Products Administration / Center for Drug Evaluation – Biological Products Clinical Department
Japon	Regenerative medicine product	Law to ensure the safety of regenerative medicines Pharmaceutical and Medical Device Act (incl. Regenerative medicine)	Pharmaceutical and Medical Device Agency / Office of Cell- and Tissue- Based Products
Corée du sud	Advanced regenerative medicine	Pharmaceutical Affairs Act Advanced Regenerative – Bio Act	Ministry of Food and Drug Safety / Cell and Gene Therapy Products Division

Note : Ce tableau est volontairement en anglais pour saisir les différences entre les dénominations des MTI qui ne se reflètent pas lors de la traduction en français

CONCLUSION

Les médicaments de thérapie innovante représentent un enjeu majeur puisqu'ils offrent de nouvelles possibilités : en plus de prolonger la durée de vie des patients, ils permettent de guérir de maladies jusque-là incurables.

Avec l'essor de ce type de médicaments et des biotechnologies, une réglementation renforcée a été mise en place avec le règlement européen 1394/2007 pour harmoniser et faciliter le cadre de la recherche.

En 2019, la France se classait 2^{ème} au niveau européen par rapport au nombre de produits de thérapie innovante en cours de développement, derrière le Royaume-Uni et devant l'Allemagne, la Belgique et la Suisse, ce qui montre sa puissance en termes de techniques et de compétences. Grâce au travail effectué par l'ANSM et les comités d'éthique en France, les délais de revue d'une demande d'autorisation d'essai clinique sont compétitifs et permettent d'avoir une place de choix à l'international.

Même si les États-Unis occupent la première place mondiale, l'Europe, avec sa nouvelle plateforme CTIS, est très intéressante pour les promoteurs d'essais cliniques. En effet, sa mise en place grâce au règlement européen 536/2014 sur les essais cliniques qui est entré en vigueur le 31 janvier 2022, permet de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique dans plusieurs pays européens en une seule soumission. Les autorisations d'essais cliniques sont désormais délivrées selon des délais précis et uniformisés dans tous les pays européens.

D'autres pays comme les pays asiatiques se frayent un chemin avec une agilité maîtrisée. Ils ont adopté une approche fondée sur le risque et des voies accélérées pour la réglementation et l'évaluation des dossiers.

Cet environnement encourageant le développement des médicaments de thérapie innovante se caractérise par des contraintes réglementaires très fortes pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Toutes ces exigences garantissent la qualité et la sécurité

des produits mais conduisent à des coûts de production élevée, ce qui pourrait remettre en question l'accès aux soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Universalis E. MÉDICAMENTS. Encyclopædia Universalis. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/medicaments/>. (Page consultée le 30 janvier 2022)
2. MARCHAND A. Opthérapie: émergence et développement d'une technique thérapeutique. Histoire des techniques. École doctorale 546 Abbé Grégoire, 2014, 620 pages.
3. Universalis E. EMIL ADOLF VON BEHRING. Encyclopædia Universalis. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/emil-adolf-von-behring/> (Page consultée le 30 janvier 2022)
4. REYNIER M. Particularités des essais cliniques portant sur les biosimilaires. Sciences Pharmaceutiques. Lieu de soutenance: Faculté de Pharmacie de Grenoble, 2014, 188 pages.
5. CAVAZZANA-CALVO M., DEBIAIS D. Les biomédicaments. Paris: Presses universitaires de France Ed. 2011, 128 pages. (Que sais-je ?).
6. RIAUD X. Seconde Guerre mondiale - Histoire de la médecine - Pénicilline et Seconde Guerre mondiale. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.histoire-medecine.fr/seconde-guerre-mondiale-penicilline-et-seconde-guerre-mondiale.php> (Page consultée le 30 janvier 2022)
7. SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. L'épopée des insulines des années 1930 aux années 1980. Les cent ans de l'insuline, Médecine des Maladies Métaboliques, juin 2021, 15(3):3S25-31. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255721001772?via%3Dihub>
8. DELGADO J, VLEMONCKX C, SARAC S, SOSA A, BERGH J, GIULIANI R, ENZMANN H., PIGNATTI F. The EMA review of trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer. ESMO Open Ed, 26 février 2021, 6(2):100074. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702921000302>
9. COURSAGET P, TOUZE A. Vaccins et vaccination contre les papillomavirus. Revue Francophone des Laboratoires, Mars 2022, 2022(540):61-70. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X22001009?via%3Dihub>
10. Vaccination info service. Qu'est-ce qu'un vaccin ARN messenger ?. [en ligne]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/FAQ/Repondre-aux-questions-sur-la-vaccination-COVID/Qu-est-ce-qu-un-vaccin-ARN-messenger> (Page consultée le 5 février 2022)
11. PRUGNAUD JL. Comment sécuriser les traitements par les biomédicaments ?. Académie nationale de médecine. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/comment-securiser-les-traitements-par-les-biomedicaments/> (Page consultée le 5 février 2022)
12. Code de la santé publique. Article L5111-1. Légifrance. [en ligne]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/

13. Code de la santé publique. Article L5121-1. Légifrance. [en ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/

14. Conseil de l'Union Européenne. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. [en ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>

15. Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001. [en ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>

16. Conseil de l'Union Européenne. Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993. [en ligne]. Disponible sur: <http://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/0484845f-68e5-43d9-9dc1-527695e4ad07>

17. SANHADJI K. Les biotechnologies ou les médicaments du futur. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.crbt.dz/index.php/crbt/liens-directs/echo-presse/325-les-biotechnologies-ou-les-medicaments-du-futur-2e-partie-et-fin.html> (Page consultée le 5 février 2022)

18. DAVID C. Les biotechnologies: applications et mesures de prévention. Hygiène et sécurité du travail, Décembre 2013. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=NT%207>

19. Hybridoma Workflow for Antibody Discovery. Molecular Devices. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.moleculardevices.com/applications/monoclonal-antibodies-mabs/hybridoma> (Page consultée le 5 mars 2022)

20. Parlement européen et du Conseil. Règlement (CE) n° 1394/2007. [en ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>

21. Conseil de l'Union Européenne. Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009. [en ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/120/oj/fra>

22. LEEM BIOTECH & GENOPOLE. Bioproduction 2008, Etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France. Octobre 2008. Disponible sur: https://www.genopole.eu/IMG/pdf/Rapport_de_synthA_se-en.pdf

23. International Conference Harmonization. Disponible sur: <https://www.ich.org/> (Page consultée le 7 mai 2022)

24. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Développement du médicament. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/> (Page consultée le 5 mai 2022)

25. GAD SC. Preclinical development handbook. ADME and biopharmaceutical properties. Wiley-Interscience Ed. Hoboken USA. 2008, 1329 pages.

26. Site du collège national de pharmacologie médicale. Développement et suivi des médicaments: Les points essentiels. [en ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments/50-les-points-essentiels> (Page consultée le 5 mai 2022)
27. MULLER PY, MILTON M, LLOYD P, SIMS J, BRENNAN FR. The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first human dose in clinical trials with monoclonal antibodies. Volume 20. Current Opinion in Biotechnology Ed. 2009, Pages 722-729.
28. Sénat. Proposition de loi relative à l'expertise des comités de protection des personnes. Rapport n°724. 2018. [en ligne]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724_mono.html Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/117-724/117-724_mono.html
29. FOURNIER LS. La loi Jardé : une nouvelle loi régissant la recherche médicale. Hegel Ed. France. 2012, Pages 47-50.
30. Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé. Essais cliniques : obtenir un numéro d'enregistrement IDRCB et EudraCT. [en ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-obtenir-un-numero-denregistrement-idrcb-et-eudract> (Page consultée le 5 mars 2022)
31. Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé. Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments - Tome 1 - (Demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM, début de l'essai, modifications de l'essai et fin de l'essai). Mai 2018.
32. Agence Européenne du Médicament. Create a Clinical Trial Application [en ligne]. Disponible sur: https://eudract.ema.europa.eu/help/content/eudract/create_cta_initial_req_info.htm
33. CIPRIANI A, BARBUI C. What is a clinical trial protocol?. Epidemiol Psychiatr Soc., 2010;19(2):116-7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815294/>
34. Commission Européenne. Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1). 2010.
35. Conseil de l'Union Européenne. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain [en ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>
36. SEGONDY M. Bonnes pratiques de laboratoire : un système d'assurance qualité pour les laboratoires d'essais non cliniques. Elsevier Masson. 1 nov 2019 [en ligne]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1329567/resultatrecherche/1>

37. Agence Européenne du Médicament. Scientific advice. 2018. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/scientific-advice>
38. Commission Européenne. The rules governing medicinal products in the European Union. 2010, Volume 4. Annex 13. [en ligne]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2009_06_annex13.pdf
39. Haut Conseil des Biotechnologies. Cas particulier des dossiers de recherche biomédicale et vétérinaire - Produits de thérapie génique ou vaccins par transfert de gène [en ligne]. Disponible sur: <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/demarche/cas-particulier-dossiers-recherche-biomedicale-veterinaire-produits-therapie-genique-ou>
40. Ministère des solidarités et de la santé. Guide de nommage et format des documents des dossiers soumis pour avis à un Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les Recherches Impliquant la Personne Humaine. Mai 2021. [en ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021_05_19_guide_nommage.pdf?TSPD_101_R0=087dc22938ab20007fb9e075dbcf1389ea617f4baf11ec2b49ee28db7aa529accba6b35e877a194e081cf7790614300044ade3082a727b090b5024b5a7a644ca096d6ba04772b8c115f29318cd45370741cfbf6437d6500cb48eedfb9694f5a8
41. Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [en ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj/fra>
42. Parlement européen et du Conseil. Règlement Union Européenne n ° 536/2014. [en ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/high-safety-standards-and-streamlined-procedures-for-eu-clinical-trials.html>
43. KHERA A. BLY S. Understanding the new EU Clinical Trial Regulation: seven things sponsors should know. European Pharmaceutical Review, 2022 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/168043/understanding-the-new-eu-clinical-trial-regulation-seven-things-sponsors-should-know/>
44. Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé. Nouveau règlement européen des essais cliniques de médicaments. 2022. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=srOiWjJ-Elg>
45. Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé. Essais cliniques : procédures pour la constitution et le traitement des demandes relevant du règlement européen sur les essais cliniques de médicament. 2022. [en ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-relevant-du-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament>
46. Ministère des solidarités et de la santé. Documents attendus en France concernant la partie II de dossiers de demande d'évaluation d'essais cliniques de médicament. Version 2. Février 2022. [en ligne]. Disponible sur: <https://solidarites->

sante.gouv.fr/IMG/pdf/documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2022_02_02.pdf

47. Agence Européenne du Médicament. Introduction to the Clinical Trials Information System (CTIS). 28 septembre 2021. [en ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-introduction-clinical-trials-information-system-ctis-arodriquez-ema_en.pdf
48. Conseil Stratégique des Industries de Santé. Innovation santé 2030. 29 juin 2021. [en ligne]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf
49. Les Entreprises du Médicament. Essais cliniques 2030. 10 mars 2022. [en ligne]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2022-03/AtelierPresse_Essais2030_20220310.pdf
50. Les Entreprises du Médicament. La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). 2019. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-02/Etude-La-France-et-les-MTI-Synthese.pdf>
51. Food & Drug Administration. Frequently Asked Questions About Therapeutic Biological Products. 2 août 2019. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/frequently-asked-questions-about-therapeutic-biological-products>
52. Asphalion. ATMP regulation in EU and FDA. 8 mai 2020 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=uqaEx0BRNSk>
53. Gouvernement du Canada. Clinical Trial Applications (CTAs). [en ligne]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/clinical-trials/applications.html> (Dernière modification: 10 décembre 2015)
54. SEM E. HAN V. BEAUREGARD AC. The regulatory landscape of advanced therapies in Asia-Pacific. 31 octobre 2021. [en ligne]. Disponible sur: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/10/the-regulatory-landscape-of-advanced-therapies-in>
55. TANG W. HUANG Y. ZHOU D. HUANG Y. CHEN Y. REN S. LI Y. WU S. ZHAO X. SONG X. WANG H. JIN Y. YU H. ZHANG L. LI Y. BOULTON D. SHEN K. Evolving drug regulatory landscape in China: A clinical pharmacology perspective. *Clinical and Translational Science* Ed. 2021. 14(4):1222-30. Disponible sur: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cts.12987>
56. NAKAMURA K. SHIBATA T. Regulatory changes after the enforcement of the new Clinical Trials Act in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 27 févr 2020. 50(4):399-404. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7160916/>

N° d'identification :

TITRE

Particularités réglementaires des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante

Thèse soutenue le 24 juin 2022

Par Justine JACQUOT

RESUME :

L'Homme a toujours utilisé le monde animal et végétal à des fins thérapeutiques. Au fil des périodes historiques, la définition du médicament a été affinée en distinguant les médicaments "chimiques" et les médicaments "biologiques". Cependant, avec les nouveaux procédés biotechnologiques, il a fallu donner des définitions à ces nouvelles thérapies, on parle de médicament de thérapie innovante. La recherche et le développement sur les médicaments de thérapie innovante ont pris un élan mondial depuis leur lancement à la fin des années 1980. Étant donné la complexité de ces molécules, il a fallu développer un cadre réglementaire strict pour s'adapter à ces molécules complexes, ne répondant pas toujours aux critères classiques. Pour qu'un médicament soit mis sur le marché, des essais cliniques doivent être mis en place pour assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Réglementairement, une revue d'une demande d'autorisation d'essai clinique portant sur un médicament de thérapie innovante demande une expertise complémentaire qui peut allonger le délai de revue des autorités. L'autorité compétente en France a mis en place des requis complémentaires à un dossier classique, en se basant sur le règlement européen n° 1394/2017. Avec la mise en place de la plateforme européenne CTIS, qui fait suite au règlement européen sur les essais cliniques, les promoteurs d'essais cliniques vont pouvoir soumettre un dossier unique sur un portail unique avec des délais harmonisés dans toute l'Europe. L'uniformité de la demande au niveau européen accélère et facilite l'accès à ces nouvelles thérapies et renforce l'attractivité de l'Europe pour la recherche clinique. Toutefois, les États-Unis continuent à être le chef de file du développement de ce type de produit. Ce fort potentiel attire d'autres autorités comme les pays asiatiques qui se lancent dans ce marché prometteur.




MOTS CLES : REGLEMENTATION, ESSAIS CLINIQUES, MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Pr Philippe Maincent</u>		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

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

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24/06/22

<p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Justine Jacquot</p> <p><u>Sujet</u> : Particularités des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI)</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur des Universités Directeur : M. Philippe MAINCENT, Professeur des Universités Juges : Mme Caroline LAROYE, Maître de conférences des universités - Praticien Hospitalier, Docteur en Pharmacie Mme Chrystel MARTON, Docteur en Pharmacie Mme Elodie SIMON, Docteur en Pharmacie</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 21 Mai 2022</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury et Directeur de Thèse</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">M. MAINCENT Philippe</p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 02.06.2022</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 09 JUIN 2022</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Hélène BOULLANGER</p> <p>N° d'enregistrement : 12499c</p>