

Transposition de la Directive Essais Cliniques

Recommandations sur le contenu d'un dossier de demande d'autorisation pour les premiers essais chez l'homme

Chantal Bélorgey,¹ Yannick Plétan,² Jean-Marie Goehrs³ et les participants de la Table Ronde n° 5 de Giens XIX†

1 Afssaps, Saint-Denis, France

2 Pfizer, Paris, France

3 Merck Sharp & Dohme-Chibret, Paris, France

Résumé

La Directive Européenne Essais Cliniques des médicaments devra entrer dans le droit des états membres le 1^{er} mai 2004. En France, c'est par un projet de loi de Santé Publique portant entre autres sur la réforme de l'actuelle loi Huriet-Sérusclat et par des textes réglementaires que cette transposition s'effectuera. Le groupe a proposé, pour les essais des premières administrations d'un produit à l'homme, un certain nombre de recommandations :

- Inscrire dans les textes français un délai de 30 jours pour l'autorisation initiale de l'autorité compétente (Afssaps [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]).
- Maintenir un délai observé de 20 jours (35 jours officiels) pour l'avis du « Comité d'Ethique » expérimental (CPP [Comité de Protection des Personnes]).
- Obtenir de l'autorité compétente l'évaluation plus spécifique du dossier pharmaceutique du médicament.
- Fournir aux deux instances des données non cliniques et éventuellement cliniques concernant le médicament à l'essai, les éléments pour l'information du sujet et son consentement.
- Pour l'ensemble du dossier du médicament expérimental, suivre les recommandations postées sur le site de l'Afssaps.
- Soumettre un protocole au format ICH (International Conference on Harmonisation) E6 adapté pour la phase I et éventuellement, de façon séparée, les éléments de justification d'un certain nombre de points (dix en tout) plus spécifiques à cette phase d'essai pour faciliter et améliorer la revue documentaire tout en fournissant les garanties attendues.
- Restreindre les seuls amendements « substantiels » à ceux prévus par la ligne directrice européenne.
- Lever l'insu pour tout événement indésirable grave (EIG) déclaré par l'investigateur au promoteur et déclarer à l'autorité tout EIG lié au produit ou à l'essai ou encore sans cause étayée tout en tenant informés les CPP et les investigateurs.

Par ailleurs, il restera à préciser certains points concernant les autorisations de conditionnement, d'étiquetage et de dispensation des lots d'essais cliniques pour ces études précoces. L'ensemble de ces recommandations s'inscrit dans une volonté de favoriser le développement des études de première administration sur le territoire français.

Mots clés : Directive Essais Cliniques, phase I, transposition, médicament, cadre légal, Bonnes Pratiques Cliniques

1. Introduction

La Directive Européenne sur les Essais Cliniques de médicaments^[1] a été adoptée en mai 2001 et devra entrer dans le droit des états membres au plus tard au 1^{er} mai 2004. Au moment

où se tient cette table ronde, il existe un projet de loi de Santé Publique portant dans son titre IV réforme de l'actuelle loi Huriet-Sérusclat.^[2] Un ou plusieurs décrets ou arrêtés seront également nécessaires afin de fixer certains points non précisés

† Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

dans le projet de loi. Au-delà de ces aspects législatifs et réglementaires est posée la question de la faisabilité pratique des dispositions envisagées dans chacun des pays, notamment des procédures de commencement, de déroulement et de fin d'essai fixées par la directive et ses lignes directrices.^[3]

Les enjeux de cette transposition sont centrés sur la nécessité de maintenir l'attractivité de la France en tant que territoire d'élection pour mener des essais cliniques, particulièrement continuer à attirer des développements internationaux de médicaments innovants qui permettront au corps médical et aux experts de constituer une expérience personnelle et locale de ces futurs produits. Comme plusieurs enquêtes l'ont montré,^[4,5] la loi Huriet-Sérusclat et le principe de notification des essais à l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) ont constitué un cadre simple et prévisible pour les essais, favorable à la France. La persistance de différences inter-états sur le projet de transposition peut *a contrario* être considérée comme une opportunité de consolider cette avance.

Les essais de phase I, limités dans cette acception aux premières administrations d'un nouveau médicament à l'homme, sont un modèle de travail intéressant et relativement simple, en même temps qu'un sujet sensible. En effet, le démarrage de phase I en France peut résulter dans la mise en place ultérieure d'autres essais de la même molécule.

Considérant les études de première administration chez l'homme sain ou chez le patient (cas des anticancéreux) ou à des populations particulières (enfant) d'un nouveau principe actif, la table ronde, constituée de spécialistes universitaires, hospitaliers, industriels et réglementaires connaissant ces enjeux et au fait des spécificités de ces essais, a formulé des recommandations visant à optimiser leur mise en œuvre et leur déroulement en France. Un des objectifs est également de faciliter la mise en place d'une phase pilote par l'Afssaps.

2. Détermination et caractérisation du sujet en France

Il est apparu utile de réaliser une description des essais de première administration de médicaments réalisés en France (source : Afssaps, non publiée).

Une fraction seulement des essais déclarés actuellement à l'Unité Essais Cliniques de l'Afssaps sous la classification de « phase I » est concernée.

Si l'on a pu noter une légère diminution du nombre total d'essais de médicaments en France entre 1998 et 2002 (-17 %), il importe de noter que la proportion des essais de phase I est, elle, stable. Si l'on considère les essais déclarés en 2002, soit

1 227 essais toutes phases confondues, 297 soit 24 % sont catégorisés comme études de phase I par les promoteurs.

En 2002, 168 essais portent sur des principes actifs nouveaux (pas d'autorisation de mise sur le marché [AMM] ni en France ni à l'étranger), soit 57 % du total des essais déclarés. Ces 168 essais concernent 110 principes actifs parmi lesquels 88 (81 %) sont étudiés exclusivement en phase I, autrement dit correspondraient à des premières administrations. On voit donc que les essais de première administration représentent à peine 30 % des essais de phase I déclarés et 7 % de l'ensemble des essais conduits sur le territoire national.

Par ailleurs, 99 % des essais de phase I de principe actif nouveau sont conduits par des promoteurs industriels. Les essais sous le principe de lieux autorisés pour mener les études sans bénéfice individuel direct (SBID) sont en 2002 conduits dans 64 % des cas dans des structures privées et dans 36 % dans des structures publiques. Quarante pour cent de ces lieux autorisés sont en Ile de France. Quarante-neuf lieux SBID différents ont été sollicités en 2002, sur les 1 500 autorisés.

Les essais de phase I sont monocentriques dans 80 % des cas ; parmi les 50 essais multicentriques, la moitié sont internationaux. On peut estimer à 9 600 le nombre de participants à des essais de phase I en France en 2002, soit une moyenne de 32 par essai.

Ce recensement a également permis de montrer qu'environ un essai de phase I sur deux comporte au moins un amendement. Le fait est important car la gestion des amendements dits « substantiels » dans le nouveau régime impose un ensemble de contraintes administratives vis-à-vis des différents acteurs impliqués dans la recherche. Elle se traduira donc en termes de ressources nécessaires pour analyser ces demandes.

3. Etat de la situation à l'étranger

La situation de l'organisation des essais de phase I à l'étranger, actuelle et à venir, a été analysée par un sous-groupe de la table ronde, notamment en sollicitant par un questionnaire standard les filiales européennes des firmes ou les personnes en charge de l'évaluation des essais cliniques au niveau des états membres (annexe I : se référer à la version anglaise du texte) : ce travail fait d'ailleurs l'objet d'une publication à part entière.^[6]

On retiendra notamment que certains pays, plus particulièrement concernés par les essais de phase I, ont annoncé un raccourcissement des délais d'examen des dossiers dans le cadre de leur projet de transposition de la directive. Ces délais sont à considérer dans le contexte « concurrentiel » indiqué ci-dessus. Ainsi :

- Pour les Pays-Bas : 15 jours pour l'avis du Comité d'Ethique (CE) et l'autorisation de l'autorité compétente. Le CE se verra déférer une partie importante de l'évaluation scientifique concernant le produit à l'essai.
- Pour la Grande-Bretagne : 14 à 21 jours pour l'autorité compétente. Il n'y a pas d'indication précise que le CE rendra son avis dans un délai inférieur à 60 jours.
- Et pour l'Allemagne : 30 jours pour les deux avis pour une première administration, 14 jours pour les phases suivantes. D'autre part, en Grande-Bretagne, une phase pilote pour les études de phase I, destinée à tester la faisabilité du dispositif, a été mise en place.

4. Recommandations pour la France

Ces propositions portent sur le contenu du dossier de demande initiale d'autorisation d'essai – le dossier sur le médicament expérimental, le protocole, la note d'information du sujet – mais également sur la définition des amendements substantiels à la recherche, et les procédures de déclaration des effets indésirables graves dans le contexte de ces essais de première phase I.

Le groupe a tenu compte de l'analyse des mesures mises en place par les autres états membres ainsi que de l'état des essais de phase I en France.

4.1 Propositions relatives à l'autorisation d'essai clinique

4.1.1 Délai d'évaluation et compétences respectives

Les membres de la table ronde ont préconisé d'inscrire un délai de 30 jours dans les textes de transposition pour l'autorisation initiale et de raccourcir les délais de recevabilité en ce qui concerne l'autorité compétente (Afssaps). Pour le CE (CPP [Comité de Protection des Personnes]), le délai actuel moyen observé de 20 jours (35 jours officiels) devrait être maintenu.

Surtout, il apparaît essentiel pour tous de bien définir les compétences respectives. Analysant les documents adressés à l'une et à l'autre de ces instances, conformément aux lignes directrices de la directive (tableau I), le groupe propose la répartition suivante : l'agence étant spécifiquement responsable de l'évaluation complète du médicament (qualité, sécurité, modalités d'utilisation dans l'essai), le comité des aspects liés à l'information et à la protection des participants ainsi qu'à l'adéquation des moyens. Les deux instances pourront avoir à se prononcer sur le protocole de l'essai.

4.1.2 Constitution du dossier de demande initiale

Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique comporte trois éléments principaux :

- le protocole de l'essai et ses annexes ;
- la note d'information du sujet/patient et le formulaire de consentement ;
- le dossier du médicament expérimental (DME ou IMPD : « investigational medicinal product dossier »).

Protocole

Pour l'essentiel, le contenu du protocole sera basé sur la table des matières prévue aux « Bonnes Pratiques Cliniques » (BPC) telle que présentée dans le texte ICH (International Conference on Harmonisation) E6 adopté par l'EMA (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments)^[7] (annexe II : se référer à la version anglaise du texte).

Il importe pour les essais de phase I d'adapter et renforcer certains aspects de ces dispositions, notamment :

- le nom et la description du médicament à l'essai ;
- le résumé des données non cliniques ayant une pertinence clinique et pour l'essai ;
- le résumé des risques connus ou potentiels pour l'homme ;
- la justification des voies d'administration, doses, rythme d'administration ;
- la durée de participation pour les sujets ;
- la description des règles d'arrêt pour un sujet et pour l'essai ;
- les traitements antérieurs et concomitants permis ou non ;
- le contrôle et l'assurance de qualité.

Quoi qu'il en soit, pour ces essais de phase I, le groupe recommande que les dix points suivants soient systématiquement complétés, en faisant éventuellement l'objet d'un document individualisé :

- justification générale de l'essai avec synthèse de l'état des connaissances sur le médicament ;
- justification de la forme galénique et de la voie d'administration ;
- justification du choix de la première dose administrée ;
- justification du rythme de croissance des doses ;
- justification de la durée de traitement pour un sujet en fonction du dossier préclinique ;
- précisions sur les objectifs de l'étude (connaissance des doses utilisables, pharmacocinétique, mécanisme d'action, interaction médicamenteuse...) ;
- précisions et justification des critères d'évaluation d'efficacité et de sécurité en fonction des données de la préclinique (organes-cible, durée d'effet...) ;
- justification de la durée de surveillance de chaque sujet ou patient ;
- précisions et, le cas échéant, justification des procédures « d'alerte »
 - clinique (appel du réanimateur)
 - méthodologique (levée du code de randomisation)

Tableau I. Répartition proposée des champs d'expertise de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et du comité de protection des personnes (CCP)

	Autorité compétente (Afssaps)	« Comité d'Ethique » (CPP)
Formulaire de demande	Oui	Oui
Dossier médicament expérimental (complet ou allégé)	Données relatives à la qualité pharmaceutique Sécurité virale, OGM Données non cliniques et données cliniques (BI ou format CTD) Données BPF, Autorisation de fabrication, d'importation Copies autorisation autres états membres	Données non cliniques et cliniques (BI)
Dossier essai	Protocole et résumé Justification de l'essai et évaluation globale bénéfique/risque par le promoteur Assurance	Protocole et résumé Justification de l'essai et évaluation globale bénéfique/risque par le promoteur Assurance Analyse au plan éthique par l'investigateur ou le coordonnateur
Dossier sujet	Information du participant Modalités de prise en charge en fin d'essai Conformité aux recommandations EMEA (pédiatrie)	Information du participant et consentement Copie avis autre CE Personnes protégées (justifier) Procédures de recrutement des participants Indemnisation des sujets Période d'exclusion Modalités d'information des sujets en fin d'essai Modalités de prise en charge en fin d'essai
Sites et investigateurs	Liste investigateurs principaux et coordinateur	Qualité du (des) site(s) ; autorisations de lieux CV coordonnateur et investigateurs principaux ; information sur le personnel

BI = brochure investigateur ; **BPF** = bonnes pratiques de fabrication ; **CE** = Comité d'Ethique ; **CTD** = common technical document ; **CV** = curriculum vitae ; **EMEA** = Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ; **OGM** = organisme génétiquement modifié.

- modalités d'arrêt du traitement pour un sujet et d'arrêt de l'essai ;
- en cas d'administration à un patient : justifier le choix du patient plutôt que celui d'un volontaire sain.
Un tel document pourrait aider en accélérant le recueil de l'avis, notamment du CPP.

Information et consentement

Les dispositions actuelles comportent déjà un certain nombre d'éléments indispensables et explicites.

Il est proposé d'y ajouter certaines précisions en ce qui concerne :

- la collection et la conservation d'échantillons biologiques, notamment pour le devenir envisagé de ces éléments ;
- les modalités par lesquelles s'exercera la possibilité pour le sujet d'être informé en fin de recherche sur les résultats globaux ;
- une information permettant l'accès direct pour le sujet à l'assurance ;

- le principe d'un consentement séparé pour les études ancillaires si elles impliquent des mesures complémentaires.

Dossier du Médicament Expérimental (DME)

Il est rappelé que l'Afssaps a élaboré et a posté sur son site internet (www.afssaps.sante.fr) en juillet 2003 des recommandations sur le contenu des parties relatives aux données pharmaceutiques et aux données non cliniques dans le cas de DME en phase I. Au cours de la table ronde, ces recommandations et les commentaires issus de la consultation publique ont été présentés et discutés.

Certains points particulièrement importants pour les essais de phase I sont ressortis de la discussion :

- Qualité pharmaceutique : globalement, il s'agit de justifier l'administration du produit à l'homme à ce stade de la connaissance de la qualité pharmaceutique.
Il est clair en effet que les études visant à démontrer la qualité ne sont pas encore terminées, que la formulation du médicament

n'est que provisoire, que la dose administrée en clinique n'est pas définie.

Il faut néanmoins garantir la sécurité d'administration en décrivant les données minimales nécessaires, dont certaines indispensables (tableau II).

Si le format retenu par la ligne directrice est celui du « Common Technical Document » (CTD),^[8] les données essentielles vont concerner sensiblement toute information disponible sur la substance active, le produit fini (provisoire), le produit de comparaison, incluant le placebo. Chaque fois que possible, une référence croisée à la Pharmacopée sera faite.

Tous les éléments de stabilité pertinents seront fournis. Il faudra disposer d'une méthode analytique et l'avoir validée. Une connaissance, même partielle, des principales impuretés est nécessaire.

Par rapport à la table des matières du CTD, toute information essentielle qui ne serait pas soumise devrait être justifiée.

Il importe de rappeler qu'en cas d'AMM, le dossier est simplifié. Ainsi pour le comparateur, en cas de décondition-

nement puis simple « masquage », seront acceptées la référence du produit, sa description (RCP [résumé des caractéristiques du produit]) et celle des gélules.

- Partie non clinique : A la différence de l'essentiel des données pharmaceutiques, les données non cliniques figurent en général dans toute brochure d'investigateur. Pour rappel, le contenu standard de la brochure d'investigateur est explicité dans les BPC ICH sous la rubrique « essential documents ».^[7] Le format théorique de la partie non clinique du DME est également celui du CTD mais des références croisées pourront être effectuées vis-à-vis de la brochure d'investigateur.

Cette section doit décrire les éléments de pharmacologie spécifique supportant la future indication du produit et, quand il est connu, le mode d'action précis.

Elle doit contenir également tous les éléments de pharmacologie de sécurité, décrivant l'effet du produit sur les différents organes (cœur, système nerveux central et périphérique, rein, foie) et les études spécifiques menées sur certains systèmes en

Tableau II. Données relatives à la qualité pharmaceutique/phase I

Substance active	Produit fini
Procédé de fabrication (diagramme)	Développement pharmaceutique :
Caractérisation	justification d'une nouvelle forme pharmaceutique ou de l'utilisation d'un nouvel excipient
Contrôle :	Procédé de fabrication et contrôle :
spécifications (même provisoires)	diagramme des étapes successives
procédures analytiques (réf. Pharmacopée ou résumé)	contrôles en cours
données suffisantes de validation (afin de s'assurer que les méthodes sont adaptées)	Validation du procédé :
Sécurité virale	pour les produits stériles (surtout méthodes non standard)
Analyse des lots	pour les procédés à étapes critiques
Stabilité (données disponibles)	Contrôle des excipients :
	référence à la Pharmacopée Européenne ou d'un E.M. ; ou fournir monographie ou définir spécifications
	procédures analytiques : référence à une Pharmacopée ou pour un résumé
	validation (non indispensable)
	sécurité virale
	Contrôle du produit fini :
	procédures analytiques : référence à une Pharmacopée ou pour un résumé
	validation : fournir des données de validation suffisantes pour s'assurer que les méthodes sont adaptées, analyse des lots
	caractérisation analytique des produits de dégradation
	spécifications : expliquer le choix
	Stabilité :
	références croisées aux données relatives au principe actif possibles
	à démontrer pour la durée de l'essai envisagé en précisant l'approche suivie

E.M. = état membre.

fonction d'une exposition particulière résultant de la concentration du produit spécifique dans certains organes (d'où l'intérêt des études de radiomarquage). Par exemple, glandes endocrines, testicules et ovaires, œil, appareil auditif.

Les données de pharmacocinétique et de métabolisme devraient être fournies avec, lorsqu'ils sont connus, les métabolites susceptibles d'être observés chez l'homme (idéalement, leur méthode de dosage), tels que résultant d'études sur hépatocytes humains.

Devraient également être versées :

– les données de toxicocinétique et le rationnel de choix des modèles animaux et des doses prévues pour les études de toxicologie, basé sur l'analyse de ces données.

– les données de toxicité en administration unique et répétée sur les espèces retenues.

– les données de génotoxicité (*in vitro* et *in vivo*) et les données de reproduction, au moins en ce qui concerne le segment d'études de la fertilité (segment 1) avec « staging testiculaire ».

– enfin, les données concernant la tolérance locale selon la voie d'administration (injection, inhalation en particulier).

Les points essentiels de la discussion concernant les données non cliniques sont résumés dans le tableau III.

- Partie clinique : A ce stade elle est en général très limitée. Toute administration préalable est rapportée et dûment décrite pour la tolérance des produits (nombre, nature, intensité des effets adverses par sujet et par palier de dose). Les données devraient être disponibles également.

4.2 Propositions relatives aux amendements substantiels

Par « substantiel », la ligne directrice^[3] indique ce qui est susceptible d'avoir un impact significatif sur :

- la sécurité ou l'intégrité physique ou mentale des participants ;
- la valeur scientifique de l'essai ;
- la conduite ou la gestion de l'essai ;

- la qualité ou la sécurité de tout médicament expérimental. Par ailleurs, certains exemples sont donnés (en pièce cinq de la ligne directrice).

La recommandation du groupe a été d'utiliser très précisément les termes de la définition sur un mode inclusif, à savoir :

« Le promoteur doit déterminer au cas par cas si l'amendement est substantiel à l'aide des critères de la définition ET des exemples fournis. »

4.3 Propositions relatives à la gestion des effets indésirables en cours d'essais de première administration

Compte tenu du fait que les essais de phase I ont un objectif collectif qui ne s'intègre pas, sauf exception, dans une perspective thérapeutique individuelle, ces essais ne doivent comporter aucun risque sérieux prévisible pour les personnes qui s'y prêtent. C'est pourquoi, pour ces essais, les recommandations de la table ronde ont été les suivantes :

- l'investigateur déclare immédiatement tout événement indésirable grave (EIG) au promoteur, sans aucune restriction ;
- après levée de l'insu systématique, l'EIG est déclaré par le promoteur à l'autorité compétente dès lors qu'il est lié au produit ou aux conditions de l'essai (et en cas d'impact sur la sécurité des participants) ou qu'aucune cause étayée n'a été retrouvée ;
- les investigateurs sont tenus informés dès que possible de la manière la plus appropriée ;
- comme prévu par la ligne directrice correspondante,^[11] un rapport de tolérance de l'essai est transmis dans un délai maximum de 90 jours après la fin de l'essai.

Tableau III. Données non cliniques : points ayant fait l'objet de discussions approfondies

Assurance qualité et toxicologie

Il est ressorti de la discussion qu'à défaut de rapports finaux audités (toxicologie notamment), la disponibilité chez le promoteur des données brutes auditées et un rapport intérimaire soumis constitueraient un minimum acceptable.

Durée des études

Si l'administration est limitée à une dose unique, la durée d'exposition (toxicité dite « subaiguë ») sera de 14 jours dans les deux espèces animales. Il a été souligné que ces deux dernières exigences étaient cependant plus « élevées » que celles requises par la US FDA.^[9] Pour le reste, la quantité d'exposition nécessaire chez l'animal pour un passage en clinique est en accord avec les recommandations d'ICH M3.^[10]

Bilan de radioactivité et méthode analytique

En ce qui concerne la cinétique, il a été rappelé l'intérêt de disposer d'un bilan radiomarqué chez l'animal et d'une méthode analytique validée pour pouvoir effectuer des dosages chez l'homme, de façon contemporaine (ou peu différée) à l'administration.

US FDA = US Food and Drug Administration ; **ICH** = International Conference on Harmonisation.

4.4 Autres aspects de la transposition, notamment logistiques

4.4.1 Autorisation de lieux de recherche

Certains pays maintiendront ou implanteront dans leur dispositif national une autorisation des lieux de recherche. C'est le cas de la France, l'Espagne, l'Italie et la Grèce. Il est possible qu'une recommandation identique soit faite en Grande-Bretagne.

En ce qui concerne la France, le projet de révision de la loi Huriet-Sérusclat est de maintenir une autorisation pour les lieux qui réalisent des recherches sortant de leur vocation initiale de soins. *Ipsa-facto*, la plupart des lieux où sont conduites les études de phase I devront continuer à être autorisés. Cependant les essais menés en phase I en oncologie dans les services spécialisés ne devraient donc pas être concernés.

4.4.2 Fichier des sujets

La Grande-Bretagne et l'Allemagne ont mis en place une phase pilote de constitution de tels fichiers. En France, le principe du fichier existant pour les volontaires sains devrait être reconduit.

4.4.3 Examens de laboratoire

Certains pays réclament une autorisation pour les lieux où se pratiquent ces examens. Cette question est posée en France pour les dosages sortant des tests usuels effectués par les laboratoires d'analyses biologiques médicales.

4.4.4 Assurance

Jusqu'à-là couverts en France par le régime dit « d'indemnisation sans faute », les sujets se prêtant aux études de phase I, comme les sujets et patients de toute étude clinique, seront assujettis au régime de la « faute présumée », permettant, le cas échéant, au promoteur, de dégager sa responsabilité s'il ne peut être tenu pour responsable de l'accident observé.

Le cas de sujets qui, ainsi, ne seraient pas couverts par cette assurance serait examiné par la commission d'indemnisation au compte de l'Etat sous le principe de l'aléa thérapeutique en application de la loi du 4 mars 2002,^[12] le seuil de gravité étant exceptionnellement supprimé dans le cas des essais cliniques.

4.4.5 Indemnisation des sujets

Il est vraisemblable que la loi transposera la disposition de la directive prévoyant le dédommagement des sujets pour les « contraintes subies ». Il appartiendra au CPP de juger du caractère adéquat du niveau de cette indemnisation qui sera également reportée au fichier des sujets.

4.4.6 Circuit et conditions d'utilisation des médicaments

Certaines questions restent en suspens, telles les conditions suivant lesquelles un centre de phase I pourra faire importer,

libérer, conditionner et étiqueter des médicaments expérimentaux. Ces opérations sont des opérations pharmaceutiques devant être réalisées par des établissements autorisés pour ce faire. Des discussions sont en cours, visant à déterminer pour certaines recherches si l'autorisation de la recherche pourrait ou non valoir, sous certaines conditions, autorisation de fabrication de produit pour la seule durée de la recherche. Par ailleurs un système adapté d'autorisation de conditionnement et d'étiquetage, pour des recherches dont la posologie ne peut être connue par avance (par exemple recherche de dose maximale tolérée) est en cours de réflexion.

4.4.7 Phase de transition

Comme il a été dit, certains pays (notamment la Grande-Bretagne) ont mis en place une phase pilote de transition que suivra le dispositif final retenu.

La France lance une phase pilote volontaire dont les détails pourront être trouvés sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

Cette phase pilote a pour objectif de simuler l'autorisation d'essai clinique par l'agence permettant aux différents acteurs de se préparer à l'élaboration du dossier de demande et à l'agence de se préparer à son évaluation dans un délai de 30 jours. L'agence diffuse la liste des documents à fournir et la procédure à suivre. Cette phase pilote est dans un premier temps limitée aux essais de médicaments de phase I, thérapies cellulaire et génique exclus.

Un bilan avec réajustement est prévu.

5. Conclusion et synthèse des recommandations

Le groupe a émis des recommandations relatives aux essais de première administration de médicaments à l'homme permettant la déclinaison pratique des dispositions de la Directive Européenne Essais Cliniques dont la transposition dans les états membres doit intervenir courant 2004.

Les plus importantes de ces recommandations s'énoncent ainsi :

- Inscrire dans les textes français un délai de 30 jours pour l'autorisation initiale de l'Afssaps et maintenir un délai de 20 jours observés (35 jours officiels) pour l'avis positif du CPP.
- Bien répartir les fonctions respectives de l'Afssaps et du CPP, l'évaluation du médicament allant en propre à l'Afssaps.
- Soumettre un protocole au format ICH adapté pour le cas particulier de la phase I en justifiant particulièrement l'essai sur la base des connaissances acquises du produit, le choix de la première dose et du rythme de progression, les mesures

de protection des sujets et les conditions d'alerte et d'arrêt. Un ensemble de dix éléments principaux pourrait constituer un document séparé.

- Le contenu du DME suivrait les recommandations postées sur le site de l'Afssaps en insistant sur certains points pharmaceutiques (niveau de qualité acceptable à ce stade du développement du produit) et non cliniques (prérequis et données présentant une utilité toute particulière pour ce type d'essai).
- Suivre précisément et exclusivement la ligne directrice en ce qui concerne la soumission d'amendements substantiels.
- Lever l'insu pour tout EIG déclaré par l'investigateur au promoteur et déclarer à l'autorité tout EIG lié au produit ou à l'essai, ou encore sans cause étayée, tout en tenant informés les CPP et les investigateurs.
- Le reste des dispositions prises soit par la directive, soit par les textes de transposition sera à appliquer mais il demeure des questions en suspens concernant les autorisations à prévoir pour le circuit des médicaments de l'essai, dans le cas particulier de ces études précoces.

Participants

F. Berger (Aventis), P.-H. Bertoye (Afssaps), N. Brion (CH Versailles), A. Buntix (MSD Europe), H. Caplain (Sanofi-Synthelabo), C. Caulin (CHU Lariboisière), S. Courcier-Duplantier (Roche Pharma), V. Daurat (DRC Hôpital St-Louis), J.-P. Demarez (Pierre Fabre), B. Diquet (CHU Angers), M. Echemann (Afssaps), C. Funck-Brentano (Hôpital St-Antoine), V. Lamarque (Baxter), S. Laurent (HEGP), C. Libersa (Faculté de Médecine Lille), C. Marey (Servier), N. Moore (CHU Bordeaux), A. Patat (Wyeth Lederle), J.-L. Pinquier (Aventis), J.-C. Reynier (CHU Marseille), A. Sawaya (Afssaps), C. Sibenaler (LEEM), N. Simon (Faculté de Médecine Marseille), D. Tremblay (Afssaps), P. Vella (Afssaps), D. Warot (CHU Pitié-Salpêtrière).

Références

1. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001. J.O.C.E. L121/34-44, 01/05/2001 [online]. Available from URL: http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new_v1/Dir2001-20
2. Code de la Santé Publique. 1^{ère} partie, livre II bis. Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20/12/1988 modifiée) [online]. Available from URL: <http://www.inserm.fr/ethique/Lois.nsf/0/d7b21010506d792bc125692f00582246?OpenDocument> [Accessed 2004 Jul 11]
3. Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (as required by Article 9 (8) of Directive 2001/20/EC) [online]. Available from URL: http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2003/april/cp-guidance-ca_230403.pdf [Accessed 2004 Jul 11]
4. Zannad F, Pletan Y, et les participants de la table ronde n° 2 de Giens XVI. Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France. *Thérapie* 2001; 56: 341-7
5. D'Enfert J, Lassale C, Prod'homme P, et al. Attractivité de la France pour les essais cliniques : évaluation par les laboratoires promoteurs. *Thérapie* 2003; 58: 283-9
6. Libersa C, Berger F, Courcier-Duplantier S, et al. Les enjeux de la transposition de la Directive européenne 2001/20/CE dans les principaux Etats Membres. *Thérapie* 2003; 58: 549-51
7. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). ICH topic E6, guideline for good clinical practice. Step 5, consolidated guideline 1.5.96. Note for guidance on good clinical practice (CPMP ICH/135/95) [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf> [Accessed 2004 Jul 11]
8. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). ICH topic M4, common technical document for the registration for human use: organisation of common technical document. Clinical overview, clinical summary (module 2). Clinical study reports (module 5). Step 4, 09. 11. 2000 [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/288799enm.pdf> [Accessed 2004 Jul 11]
9. Content and format of investigational new drug applications (INDs) for phase I studies of drugs, including well-characterized, therapeutic, biotechnology, derived products. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Food and Drug Administration, Nov 1995 [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/clin2.pdf> [Accessed 2004 Jul 11]
10. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). ICH topic M3, non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. ICH step 5: note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (CPMP ICH/286/95) 11.2000 [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/028695en.pdf> [Accessed 2004 July 11]
11. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from trials on medicinal products for human use (as required by Article 18 of Directive 2001/20/EC). Apr, 2004 [online]. Available from URL: <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2003/april/cp-guidance-swar-160403.pdf> [Accessed 2004 Jul 11]
12. Loi no 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé [online]. Available from URL: <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?.numjo=MESX0100092L> [Accessed 2004 Jul 11]

Correspondance et offprints : Yannick Pletan, Laboratoire Pfizer, 23-25 rue du Docteur Lannelongue, 75668 Paris Cedex 14, France.
E-mail : yannick.pletan@pfizer.com