

COMMUNICATION

ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) et la structuration de la recherche clinique en Europe

MOTS CLÉS : RECHERCHE BIOMÉDICALE. EUROPE

ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network), a pan-european infrastructure for clinical research

KEY-WORDS (Index medicus) : BIOMEDICAL RESEARCH. EUROPE

Jacques DEMOTES-MAINARD *

RÉSUMÉ

La recherche clinique joue un rôle fondamental dans la compréhension du mécanisme des maladies, le développement des produits de santé innovants, mais aussi dans l'optimisation des stratégies médicales avec un impact sur la qualité des soins, la diffusion de pratiques médicales fondées sur la preuve, et le contrôle des dépenses de santé. Pouvoir accéder aux patients et aux centres d'expertise à l'échelle de l'Europe permet d'en améliorer la compétitivité, cependant la fragmentation des législations et des financements constitue deux obstacles majeurs aux études cliniques multinationales. ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) est une infrastructure distribuée de la feuille de route de l'ESFRI (European Strategy Forum on Research Infrastructures) conçue pour fournir un support aux études cliniques multinationales afin de faire de l'Europe un espace unique pour la recherche clinique, bénéficiant de sa population et de l'excellence de son système de santé pour favoriser l'accès aux patients et à l'expertise scientifique. Durant sa phase préparatoire, ECRIN propose d'ores et déjà des services aux études cliniques multinationales et s'apprête à demander un statut légal d'ERIC (European Research Infrastructure Consortium) en 2011. En parallèle, un projet d'activité intégrée du 7^{ème} PCRD (programme-cadre de recherche et développement) permet de renforcer le potentiel d'ECRIN et d'étendre l'infrastructure construite durant les projets antérieurs des 6^{ème} et 7^{ème} PCRD. Il s'agit d'établir une organisation cohérente de la recherche clinique en Europe, ECRIN proposant des outils et des services génériques pour les études cliniques multinationales et fournissant un support à la construction de réseaux paneuropéens thématiques. En retour ces réseaux

* Coordinateur d'ECRIN, Inserm, Institut de Santé Publique, 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris, e-mail : jacques.demotes@inserm.fr

Tirés à part : Jacques DEMOTES-MAINARD, même adresse

Article reçu et accepté le 6 décembre 2010

vont agir comme des utilisateurs d'ECRIN. Cette organisation est en mesure d'accroître l'attractivité de l'Europe pour les essais cliniques industriels, de renforcer sa compétitivité dans le domaine scientifique et de déboucher sur une amélioration des soins proposés aux citoyens européens. En créant un espace unique de la recherche clinique en Europe, ce programme contribuera à la mise en œuvre de l'initiative « Innovation Union 2020 » dont les objectifs comprennent la défragmentation des systèmes d'éducation et de recherche, afin de résoudre les défis sociétaux majeurs dont celui de la santé au cours du vieillissement et de lever les obstacles au transfert des innovations vers le marché.

SUMMARY

Clinical research plays a key role both in the development of innovative health products and in the optimisation of medical strategies, leading to evidence-based practice and healthcare cost containment. ECRIN is a distributed ESFRI-roadmap pan-European infrastructure designed to support multinational clinical research, making Europe a single area for clinical studies, taking advantage of its population size to access patients, and unlocking latent scientific providing services to multinational. Servicing of multinational trials started during the preparatory phase, and ECRIN has applied for ERIC status in 2011. In parallel, ECRIN has also proposed an FP7 integrating activity project to further develop, upgrade and expand the ECRIN infrastructure built up during the past FP6 and FP7 projects, facilitating an efficient organization of clinical research in Europe, with ECRIN developing generic tools and providing generic services for multinational studies, and supporting the construction of pan-European disease-oriented networks that will in turn act as ECRIN users. This organization will improve Europe's attractiveness for industry trials, boost its scientific competitiveness, and result in better healthcare for European citizens. The three medical areas supported in this project (rare diseases, medical devices, and nutrition) will serve as pilots for other biomedical research fields. By creating a single area for clinical research in Europe, this structure will contribute to the implementation of the Europe flagship initiative 2020 'Innovation Union', whose objectives include defragmentation of research and educational capacities, tackling the major societal challenges (starting with healthy aging), and removing barriers to bringing ideas to the market.

INTRODUCTION

La recherche clinique est une étape critique pour la compréhension du mécanisme des maladies, le développement de produits de santé préventifs, diagnostiques ou thérapeutiques et pour l'optimisation des soins, avec un impact majeur sur la production de connaissances, sur la santé et l'économie de la santé au niveau national, européen et mondial. L'accès au patient est un facteur majeur de succès de la recherche clinique, cependant la fragmentation des systèmes de santé, des législations et des sources de financement représente un obstacle majeur à la recherche clinique en Europe [1], en premier lieu pour les institutions académiques qui ne disposent pas de la capacité à assurer la fonction de promoteur d'un essai multinational. Pour cette raison le réseau ECRIN ¹ (www.ecrin.org) a été conçu pour faire de

1. European Clinical Research Infrastructures Network

l'Europe un espace unique de recherche clinique désenclavant l'expertise et le potentiel scientifique latents, et mettant à profit la population de l'union européenne.

Le projet ECRIN-RKP ² (2004-2005) financé par le 6^{ème} PCRD ³ avait permis d'identifier les obstacles à la collaboration [2] (la difficulté pour les institutions publiques de jouer le rôle du promoteur unique en Europe) et de définir une stratégie (fournir un support à ces promoteurs). Le second projet ECRIN-TWG ⁴ (2006-2008) fut ainsi dévolu au développement d'outils et de procédures génériques pour favoriser la recherche clinique multinationale. ECRIN fut ensuite inscrit sur l'édition 2006 de la feuille de route de l'ESFRI ⁵ et se trouve actuellement dans la phase préparatoire financée par le 7^{ème} PCRD (ECRIN PPI ⁶), conçue pour poursuivre la construction de cette infrastructure distribuée et pour initier le support aux études cliniques multinationales 'pilotes', sous forme d'information et de services, afin de tester l'organisation et les procédures. Par ailleurs ECRIN prépare actuellement l'obtention d'un statut légal d'ERIC ⁷ dans le courant de 2011. Sa pérennité sera ainsi garantie par la contribution des Etats membres.

La construction de cette infrastructure européenne fournissant des outils et des services génériques n'apparaît cependant pas suffisante pour mettre en œuvre l'espace unique européen de recherche clinique :

- L'initiative d'ECRIN doit se prolonger par le renforcement de l'infrastructure nationale de recherche clinique, le partenaire d'ECRIN dans chaque pays, et pour étendre le réseau en Europe, avec des connexions dans les autres continents ;
- Il est également nécessaire de promouvoir des financements pour les études cliniques multinationales (bien que plusieurs axes thématiques soient maintenant financés au travers de la Priorité Santé du 7^{ème} PCRD) ;
- Il importe aussi de créer une culture commune paneuropéenne parmi les professionnels de la recherche clinique et parmi les communautés de patients. Ceci suppose une politique de communication et de formation afin de construire un corpus commun de connaissances pour une nouvelle génération de professionnels de la recherche clinique ;
- Enfin la coopération multinationale en recherche clinique exige non seulement des outils génériques pour soutenir la gestion des études, mais aussi des procédures et des standards communs pour l'investigation, spécifiques de chaque domaine de la pathologie. ECRIN doit donc soutenir la structuration Européenne des réseaux d'investigation qui pourront ainsi concevoir et conduire efficacement des études cliniques multinationales.

2. ECRIN-Reciprocal Knowledge Programme

3. Programme-cadre de recherche et développement

4. ECRIN-Transnational Working Groups

5. European Strategy Forum on Research Infrastructures

6. ECRIN-Preparatory Phase for the Infrastructure

7. European Research Infrastructure Consortium

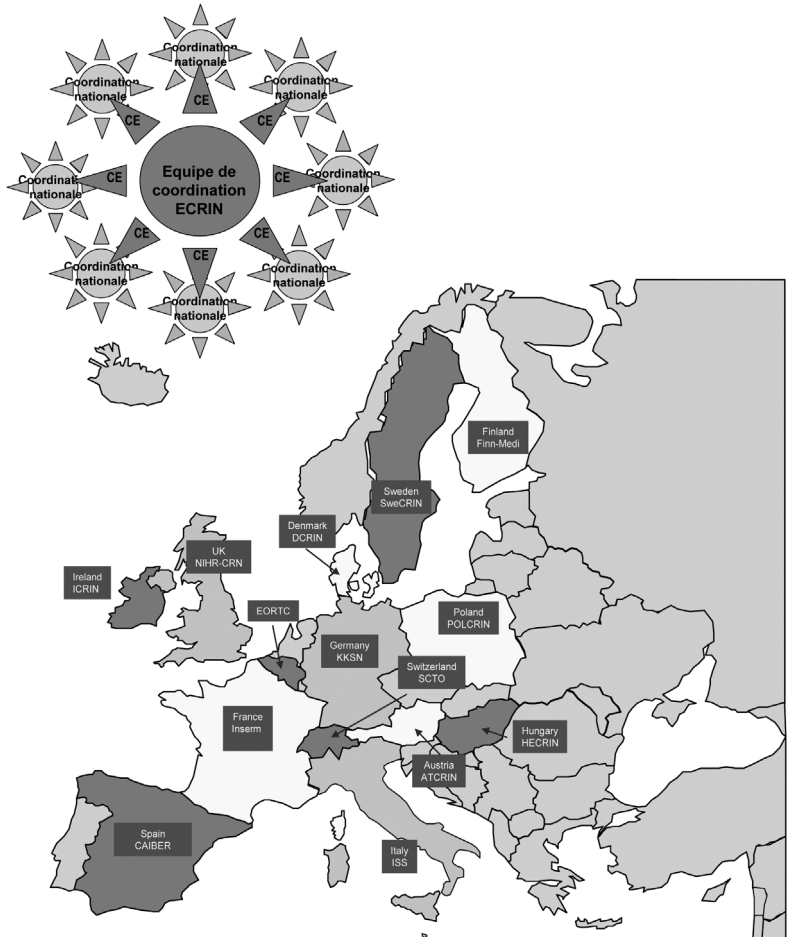


FIG. 1. — ECRIN est constitué d'une équipe de coordination et de points de contacts nationaux (Correspondants Europe) implantés dans les coordinations de chaque réseau national. Ces partenaires nationaux sont représentés par leur coordination :

- France : INSERM (pour le réseau des CIC), Paris
- Allemagne : KKS (réseau des KKS), Cologne
- Italie : ISS (Istituto Superiore di Sanità), Rome
- Espagne : CAIBER, Madrid
- UK : Université de Leeds pour le UK-CRN
- Irlande : Molecular Medicine Ireland pour ICRIN, Dublin
- Suède : Karolinska University Hospital pour SweCRIN, Stockholm
- Danemark : Rigshospitalet pour DCRIN, Copenhague
- Finlande : FinnMedi, Tampere
- Suisse : SCTO, Swiss Clinical Trial Organisation, Bâle
- Autriche : Université de Vienne pour AtCRIN, Vienne
- Belgique : EORTC, Bruxelles
- Hongrie : HECRIN, Budapest
- Pologne : Université Médicale de Varsovie pour PolCRIN

Construction d'une infrastructure pérenne

ECRIN est une infrastructure européenne distribuée fondée sur la connexion de réseaux nationaux composés d'unités d'essais cliniques (UEC) ou centres de recherche clinique (CRC), assortis d'un centre de coordination national fonctionnant comme le point de contact unique pour la coordination des services. ECRIN couvre actuellement quatorze pays en Europe, avec une équipe composée d'un groupe de coordination et d'un réseau de correspondants Europe (CE) hébergés dans chaque coordination nationale.

ECRIN soutient les études cliniques s'appuyant sur ses partenaires nationaux. Un contrat de délégation de tâches permet aux institutions publiques de faire office de promoteur unique dans les études cliniques multinationales académiques, avec un numéro EudraCT unique, un seul protocole et une base de données unique. ECRIN coordonne la prestation des services, et fournit également de l'information et des conseils durant la préparation de l'étude. Une évaluation scientifique unique du protocole d'étude est effectuée par le conseil scientifique d'ECRIN qui fournit l'accès aux services.

ECRIN est coordonné par l'INSERM, et financé par le 7^{ème} PCRD. A compter de 2011, le statut d'ERIC permettra à ECRIN, défini comme l'équipe de coordination plus le réseau de correspondants européens, d'agir comme une organisation internationale unique dotée de personnalité légale, ce qui lui donnera la possibilité de proposer un seul contrat de délégation de tâches avec le promoteur de l'essai clinique, en étant lié par des conventions-cadre avec ses partenaires nationaux, précisant la nature des services et leurs coûts, ainsi que les procédures d'assurance qualité (Figure 1).

ECRIN a construit son socle de connaissances durant ECRIN-TWG (2006-2008, 6^{ème} PCRD) et ECRIN-PPI (2008-2011, 7^{ème} PCRD) avec une description exhaustive des exigences éthiques et réglementaires nationales [3], puis le développement de procédures pour le rapport des événements indésirables et le monitoring, avec une politique de certification pour les centres de traitement de données [4] et avec un système d'assurance qualité composé d'instructions pour l'équipe d'ECRIN et d'un cahier des charges définissant les exigences pour les partenaires nationaux.

Support et services aux études cliniques multinationales

Durant sa phase préparatoire (ECRIN-PPI), ECRIN a déjà commencé à fournir des supports à quelques projets pilotes. L'information, la consultance et les services sont coordonnés par le réseau des correspondants Europe. En amont de la rédaction du protocole, les correspondants Europe fournissent des informations et des conseils, et après acceptation par le Conseil scientifique, ils coordonnent les services à la réalisation de l'étude (Table 1).

TABLE 1. — Information et services proposés aux études cliniques multinationales

<i>Information et consultation durant la préparation du protocole</i>	<i>Services durant la réalisation du protocole, après acceptation par le Conseil Scientifique</i>
— adaptation du protocole au contexte local	— interaction avec les autorités compétentes
— information sur les exigences éthiques et réglementaires	— interaction avec les comités d'éthique
— informations sur les sites d'investigation et le recrutement des participants	— support pour la préparation des contrats d'assurance
— information sur les unités d'essais cliniques	— report des événements indésirables
— information sur l'assurance	— monitoring
— information sur l'évaluation des coûts et	— traitement de données
— information sur les sources de financement	— formation du personnel de l'étude
— information sur les contrats	— gestion du médicament
	— gestion des échantillons biologiques

Vingt projets cliniques multinationaux ont été soumis en 2010, six projets ont d'ores et déjà été acceptés par le conseil scientifique d'ECRIN et débuté l'inclusion des patients. Il existe un déficit majeur d'études académiques multinationales (moins de 10 % des études académiques, contre plus de 50 % des études industrielles, sont multinationales, et elles impliquent moins de pays participants) et le plan de financement d'ECRIN prévoit une expansion progressive de l'activité durant les prochaines années.

ECRIN fournit un accès aux études cliniques qui supposent une coopération multinationale dans n'importe quel domaine de la pathologie et pour n'importe quelle catégorie d'étude clinique : essai clinique sur les médicaments, sur les dispositifs médicaux, essais thérapeutiques sans produits de santé (chirurgie, radiothérapie, etc.), études diagnostiques, études de nutrition, études sur le mécanisme des maladies et études observationnelles. ECRIN a été conçu en priorité pour fournir un support pour les promoteurs académiques mais il est également ouvert à une quantité limitée d'essais promus par l'industrie en particulier par les PME ⁸ qui n'ont souvent pas la capacité de remplir les obligations du promoteur et d'assurer la conception de l'essai (dans ce cas ils doivent prendre en compte les exigences du conseil scientifique y compris les exigences de transparence). L'impact de ces essais cliniques multinationaux est majeur dans certains domaines où l'infrastructure est d'ores et déjà développée — c'est le cas du cancer avec l'EORTC ⁹ qui a contribué à de nombreuses améliorations des stratégies thérapeutiques combinant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie. Cette recherche thérapeutique indépendante doit désormais s'étendre à l'ensemble de la pathologie.

Structuration des réseaux d'investigation paneuropéens

Les infrastructures de recherche clinique recouvrent deux types de support (Figure 2) :

8. Petites et moyennes entreprises

9. European Organisation for Research on Treatment of Cancer

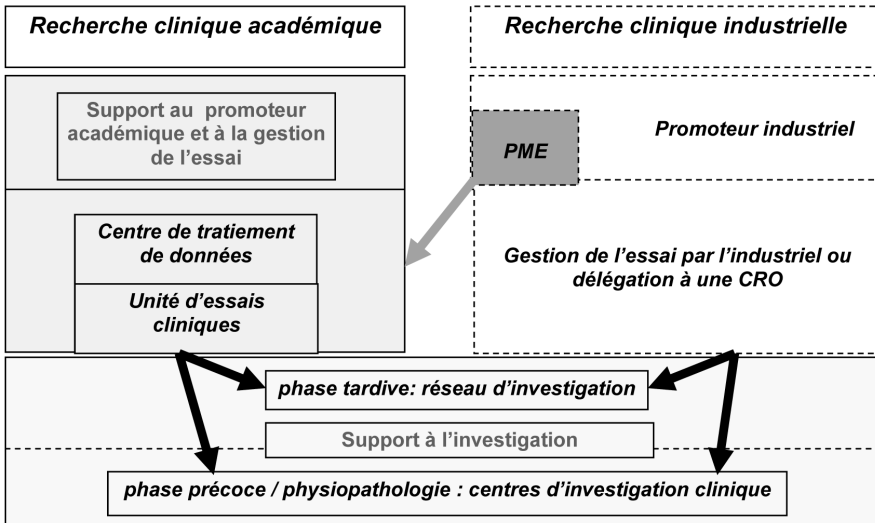


FIG. 2. — Les infrastructures pour l'investigation (en jaune: centres d'investigation clinique, et réseaux d'investigation) établissent des outils et des procédures spécifiques pour un domaine de la pathologie et fournissent un support à la fois aux essais à promotion industrielle et à promotion académique.

En revanche, les infrastructures pour la gestion de l'étude (en bleu: unités d'essais cliniques, centres de traitement de données, support à la promotion) établissent des outils génériques et soutiennent essentiellement des études académiques. L'industrie dispose en interne des capacités de gestion de l'étude ou fait appel à des CRO ; cependant les PME sans capacité de gestion de l'essai et des données peuvent bénéficier des unités d'essais cliniques publiques.

- Le soutien à l'investigation supportant les essais industriels et académiques, comprenant les centres d'investigation clinique implantés dans les hôpitaux (phase précoce, médecine expérimentale), et les réseaux d'investigation.
- Le soutien à la gestion des études et à la promotion pour les essais académiques (également accessibles aux PME de biotechnologies ou de dispositif médical) : unités d'essais cliniques pour la conception de l'étude et la gestion, de monitoring, la pharmacovigilance, l'interaction avec les comités d'éthique et les autorités compétentes, l'assurance, les contrats et les centres de traitement de données.

ECRIN a été construit pour permettre aux institutions publiques de jouer le rôle de promoteur unique en Europe, et a donc développé des outils et des compétences génériques pour des services à la gestion des études.

Etablir un espace unique européen pour la recherche clinique suppose aussi un support à l'investigation : normes communes, procédures et des outils d'investigation des patients dans une pathologie données. ECRIN participe donc aussi à la structuration de réseaux d'investigation thématiques, leur permettant de concevoir et réaliser des études cliniques multinationales. Ceci permet également une fertilisation croisée entre ces réseaux thématiques, en évitant la duplication des ressources.

Ce modèle a déjà été mis en œuvre au travers du projet 7^{ème} PCRD ENBREC ¹⁰ sur le trouble bipolaire (www.enbrec.eu). Le projet ECRIN-IA ¹¹ (7^e PCRD, 2011-2015) va permettre d'articuler ECRIN avec des réseaux Européens d'investigation dans les domaines prioritaires des maladies rares, du dispositif médical et de la nutrition. La généralisation de cette stratégie peut conduire à structurer le paysage de la recherche clinique (et biomédicale) en Europe selon une organisation matricielle (Figure 3), où les infrastructures soutiennent l'organisation paneuropéenne des réseaux d'investigation qui en retour agissent comme des partenaires stratégiques et fournissent des projets paneuropéens aux infrastructures.

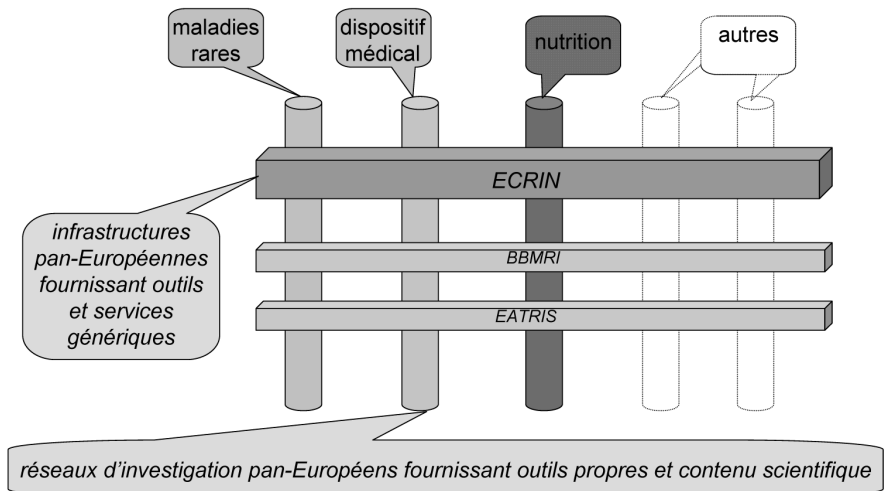


FIG. 3. — Modèle d'organisation matricielle de la recherche biomédicale en Europe proposée par le projet ECRIN-IA, avec des infrastructures génériques (ECRIN pour la recherche clinique, BBMRI pour les biobanques, EATRIS pour la recherche translationnelle) fournissant un support technique, et des réseaux thématiques développant des outils spécifique et le contenu scientifique.

Impact

Ces deux actions d'ECRIN — support aux études cliniques multinationales et activités structurantes — ont un impact direct et indirect sur les capacités de recherche clinique en Europe.

Financement

La disponibilité de sources de financements multinationaux est une question cruciale pour ECRIN, qui explore les possibilités offertes par les ERA-net, la programmation conjointe, ou d'Innovative Medicines Initiative (IMI). L'appel à proposition

10. European Network of Bipolar Research Expert Centres

11. ECRIN Integrating Activity

2011 de la priorité santé du 7^{ème} PCRD représente une avancée majeure en ouvrant sept appels à proposition pour des essais cliniques initiés par des investigateurs du secteur académique — mais ils restent focalisés sur certains domaines de la pathologie, et il importe donc de mettre en place un mécanisme de financement couvrant l'ensemble des domaines thématiques. La disponibilité de sources de financements multinationaux aura également un effet indirect sur l'infrastructure nationale de recherche clinique : les investigateurs et les pays seront désormais en compétition pour accéder à ces financements, ce qui devrait avoir un effet incitatif pour l'investissement dans l'infrastructure nationale. De façon générale, financer une recherche clinique de qualité conduit à un retour sur investissement majeur [5] reposant sur la valeur générée par l'innovation santé, l'optimisation des soins et le contrôle des dépenses de santé.

Législation

Ayant une connaissance exhaustive des législations nationales sur la recherche clinique en Europe [3, 6-8], ECRIN joue un rôle majeur dans les discussions sur la révision de la Directive 2001/20/CE, au travers de son implication dans le projet 7ePCRD ICREL ¹² (www.efgcp.be/icrel) et dans les initiatives académiques visant à proposer des solutions [9]. ECRIN joue également un rôle important dans le groupe de travail OCDE ¹³ destiné à « faciliter la coopération internationale pour les essais cliniques non-commerciaux ». Ceci conduit ECRIN à recommander [10] :

- un cadre législatif stratifié, avec trois catégories selon le statut du produit de santé (non-autorisé, autorisé mais explorant une nouvelle indication, ou autorisé et utilisé dans son domaine d'indication), conduisant à des adaptations des processus de supervision des essais cliniques,
- et une approche personnalisée pour le monitoring, avec un arbre de décision évaluant le risque de chaque protocole, prenant en compte tous les déterminants du risque, y compris le risque pour la qualité des données et à la fiabilité des résultats.

Cette recommandation est actuellement débattue au niveau mondial dans le sous-groupe de l'OCDE et semble être pertinente dans les autres régions du monde où la législation fait la distinction entre les études en vue de l'enregistrement et les études hors enregistrement.

Expansion

La dimension du réseau est capitale pour l'accès aux populations de patients. Les quatorze pays participant actuellement à ECRIN représentent quatre cent millions de citoyens, et huit pays supplémentaires sont sur le point de rejoindre le réseau. Même si la Chine et l'Inde ont des populations plus nombreuses, l'hétérogénéité de

12. Impact on Clinical Research of European Legislation

13. Organisation pour la Coopération et le Développement Economique

leurs systèmes de santé ne permettra pas, au cours des prochaines décennies, le développement d'une infrastructure de recherche clinique équivalente.

L'intégration de la capacité de recherche clinique doit ainsi permettre à l'Europe de prendre la première place mondiale pour les capacités de recrutement des patients. Elle va également désenclaver le potentiel scientifique latent en facilitant les études multinationales initiées par des investigateurs de n'importe quel pays d'Europe, et en donnant un accès aux expertises et aux ressources développées par tous les pays de l'Europe (y compris les bases de données de santé, bases de données génétiques, etc).

Elle va aussi renforcer l'attractivité de l'Europe pour les essais industriels au travers de la création ou de la maintenance d'infrastructures nationales partageant des outils, standards et des procédures communs, et la structuration des réseaux d'investigation en Europe va permettre à l'industrie d'accéder directement à des sites d'investigation multiples. En France, un financement substantiel a ainsi été octroyé par l'action « infrastructures » du programme « investissements d'avenir » au projet F-CRIN ¹⁴ afin de renforcer la composante nationale d'ECRIN et doter la France d'une réelle capacité à initier de grands essais internationaux. Ceci repose sur la mise sur pied de réseaux d'investigation dans certains domaines de la pathologie, d'unités d'essais cliniques de taille critique et de centres de traitement de données professionnels.

En agissant comme un point de contact unique pour l'Europe, ECRIN peut également faciliter la coopération transcontinentale, soit pour des études cliniques (essais cliniques, cohortes) initiées en Europe et nécessitant une extension au niveau mondial, soit pour les études initiées dans les autres régions du monde supposant une mise en application en Europe.

Éducation

ECRIN assure une formation des professionnels de la recherche clinique multinationale afin de créer une culture commune et d'assurer la qualité des services proposés. ECRIN manifeste cependant un intérêt plus large aux questions de formation :

- modules de formation des investigateurs dans le contexte national
- modules de formation des investigateurs-coordonateurs des essais multinationaux
- formation à l'échelle Européenne des professionnels de la recherche clinique

ECRIN s'est donc investi dans le projet IMI EMTRAIN ¹⁵ (www.emtrain.eu) dont l'objectif est, en accord avec la stratégie 'Innovation Union 2020'[11], de défragmenter le système de formation biomédicale en Europe — entre pays, entre milieu académique et industriel, entre disciplines. La stratégie d'EMTRAIN est de créer,

14. French Clinical Research Infrastructures Network

15. European Medicines Research Training Network

au travers de modules de Master accrédités et de doctorats en cotutelle, un marché unique Européen permettant aux étudiants de composer leur cursus de formation à la carte, aux universités d'attirer les meilleurs étudiants, et aux employeurs de recruter leurs collaborateurs à l'échelle de l'Europe.

Communication et transparence

Depuis 2005, ECRIN organise le 20 mai la « journée internationale des essais cliniques », un évènement au cours duquel les principaux acteurs impliqués dans la recherche clinique (patients, investigateurs, promoteurs, comités d'éthique et autorités compétentes) discutent des enjeux de la recherche clinique.

ECRIN favorise également la transparence en recherche clinique : enregistrement du protocole, publication des résultats, mais surtout engagement de l'investigateur et du promoteur à fournir un accès aux données brutes et anonymisées études soutenues par ECRIN, ce qui permet d'en optimiser l'usage au travers de ré-analyses et méta-analyses.

CONCLUSION

ECRIN exerce ainsi un impact substantiel sur la compétitivité scientifique, et sur l'attractivité pour le développement des industries de santé à l'échelle de l'Europe comme de chaque état membre, contribuant à la stratégie " Innovation Union 2020 " [11] par la défragmentation des systèmes d'éducation et de recherche, le développement cohérent des infrastructures nationales et paneuropéennes, et le transfert accéléré de l'innovation vers le marché.

Cela permettra à l'Europe de :

- jouer un rôle de premier plan face aux défis de recherche et d'innovation (produits biopharmaceutiques, biothérapie, la médecine régénérative) avec un impact sur le secteur industriel des biotechnologies et du médicament ;
- développer de nouveaux modèles de soins (médecine personnalisée [12] et médecine stratifiée) ;
- relever les défis de santé (maladies rares, nutrition, vieillissement et technologies pour la santé avec un impact sur l'industrie des biotechnologies, de l'alimentation et des technologies pour la santé) ;
- permettre une réduction des coûts de santé (au travers d'optimisation thérapeutique et de la recherche sur l'efficacité comparée [13]) ;
- promouvoir une pratique médicale fondée sur la preuve ;
- donc de réduire les inégalités de santé en Europe ;
- et permettre aux patients et aux citoyens de participer plus activement à la recherche clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DEMOTES-MAINARD J., OHMANN C. — European Clinical Research Infrastructures Network: promoting harmonisation and quality in European clinical research. *Lancet*, 2005, 365, 107-8.
- [2] DEMOTES-MAINARD J., CHENE G., LIBERSA C., PIGNON J.P. — CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURES AND NETWORKS IN FRANCE: REPORT ON THE FRENCH ECRIN WORKSHOP. *THÉRAPIE*, 2005, 60, 183-199.
- [3] KUBIAK C., DE ANDRES-TRELLES F., KUCHINKE W., HUEMER K.H., THIRSTRUP S., WHITFIELD K., LIBERSA C., BARRAUD B., GRÉHLERT X., DREIER G., GRYCHTOL R., TEMESVARI Z., BLASKO G., KARDOS G., O'BRIEN T., COONEY M., GAYNOR S., SCHIEPPATI A., SANZ N., HERNANDEZ R., ASKER-HAGELBERG C., JOHANSSON H., BOURNE S., BYRNE J., ASGHAR A., HUSSON J.M., GLUUD C., DEMOTES-MAINARD J. — Common definition for categories of clinical research: a prerequisite for a survey on regulatory requirements by the European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). *Trials*, 2009, 10, 95.
- [4] KUCHINKE W., OHMANN C., YANG Q., SALAS N., LAURITSEN J., GUEYFFIER F., LEIZOROVICZ A., SCHADE-BRITTINGER C., WITTENBERG M., VOKO Z., GAYNOR S., COONEY M., DORAN P., MAGGIONI A., LORIMER A., TORRES F., MCPHERSON G., CHARVILL J., HELLSTROM M., LEJEUNE S. — Heterogeneity prevails: the state of clinical trial data management in Europe — results of a survey of ECRIN centres. *Trials*, 2010, 11, 79.
- [5] Wellcome Trust report “ Medical research: what’s it worth? ” www.wellcome.ac.uk/About-us/Publications/Reports/Biomedical-science/WTX052113.htm
- [6] www.ecrin.org/fileadmin/user_upload/public_documents/About_ecrin/downloads/ECRIN_TWG_D4.pdf
- [7] HERNANDEZ R., COONEY M., DUALÉ C., GÁLVEZ M., GAYNOR S., KARDOS G., KUBIAK C., MIHAYLOV S., PLEINER J., RUBERTO G., SANZ N., SKOOG M., SOURI P., STILLER C.O., STRENGE-HESSE A., VAS A., WINTER D., CARNÉ X. — Harmonisation of ethics committees’ practice in 10 European countries. *J Med. Ethics.*, 2009, 35, 696-700.
- [8] WHITFIELD K., HUEMER K.H., WINTER D., THIRSTUP S., LIBERSA C., BARRAUD B., KUBIAK C.H., STANKOVSKI L., GRAHLERT X., DREIER G., GEISMANN S.E., KUCHINKE W., STRANGE-HESSE A., TEMESVARI A., BLASKÓ G.Y., KARDOS G., O'BRIEN T., CONNEY M., GAYNOR S., SCHIEPPATI A., SERRANO M., DE ANDRES F., SANZ N., HERNANDEZ R., KREIS G., ASKER-HAGELBERG C.H., JOHANSSON H., ASGHAR A., HUSSON J.M., DEMOTES MAINARD J., GLUUD C.H. — Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials*, 2010, 11, 104.
- [9] FREWER L.J., COLES D., CHAMPION K., DEMOTES-MAINARD J., GOETBUGET N., IHRIG K., KLINGMANN I., KUBIAK C., LEJEUNE S.A., McDONALD F., APPERLEY J. — *BMJ*, 2010, 340, c1862.
- [10] http://www.ecrin.org/fileadmin/user_upload/public_documents/News/Activities/Report %20Roadmap %20Workshop %20on %20Risk- %20based %20regulation %20Barceona %2018 %20Jan %202010-1.pdf
- [11] http://ec.europa.eu/research/innovation-union/pdf/innovation-union-communication_en.pdf view=fit&pagemode=none
- [12] HAMBURG M.A., COLLINS F.S. — *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 301-4.
- [13] MARTIN D.F., MAGUIRE M.G., FINE S.L. — Identifying and Eliminating the Roadblocks to Comparative-Effectiveness Research, *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 105-7.