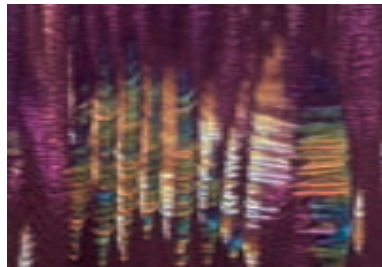


Nouvelle Directive Européenne et essais cliniques

Elisabeth Frija-Orvoën

> La recherche biomédicale en France est encadrée depuis 1988 par une législation qui vient d'être révisée à l'occasion de l'application d'une Directive Européenne sur la recherche sur le médicament. Les comités chargés d'analyser les dossiers sont désormais les CPP (Comités de Protection des Personnes) dont le rôle est d'évaluer les dossiers avec un accent particulier sur l'information et la protection des personnes qui acceptent de participer à un protocole de recherche. Les grandes lignes de cette nouvelle législation et les procédures sont développées. Une particularité de la loi française est qu'elle s'applique à tous les types de recherche biomédicale. Des procédures nouvelles sont également prévues dans le cadre des collections et échantillons biologiques. L'avis favorable du CPP est un des préalables au début de toute recherche. <



Secrétaire Générale de la Conférence nationale des Comités de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, Présidente du CCPPRB de l'Hôtel-Dieu, Hôtel Dieu de Paris, 1, place du parvis de Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France.

elisabeth.frija-orvoen@psl.ap-hop-paris.fr

Les procédures

Toute recherche doit désormais obtenir un avis favorable du Comité de Protection des Personnes et une autorisation de l'autorité compétente. Ces deux avis doivent être concordants, et, s'ils sont favorables, ont valeur d'autorisation de commencer la recherche. Il ne s'agit plus comme dans la législation précédente, d'un avis consultatif mais obligatoire du Comité et d'une déclaration d'intention envers l'Autorité de tutelle, seule structure décisionnaire. Cette disparition du simple caractère consultatif des avis a pour conséquence une nouvelle dénomination pour les comités qui deviennent les CPP, Comité de Protection des Personnes. La composition et les modalités de fonctionnement de ces nouveaux comités doivent être définis par des décrets non encore publiés à ce jour. Élément important du texte de loi, les Comités auront désormais, parmi leurs membres, des représentants des associations de malades.

Les recherches concernées sont « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Si en Europe seul le médicament est concerné, en France, toutes les recherches (physiopathologiques, dispositifs médicaux...) sont soumises à la loi.

Le responsable du dossier à déposer n'est plus l'investigateur, mais le promoteur. Le Promoteur est également défini par la Directive Européenne comme une personne, un institut, un organisme, qui a trois responsabilités :

- prendre l'initiative de l'essai ;
- en assurer la gestion ;

Indispensables à la progression des connaissances et des thérapeutiques, les essais cliniques en France sont soumis à une procédure d'encadrement législative actuellement en cours d'évolution. Cet encadrement a commencé en 1988 avec la loi Huriet-Sérusclat, loi centrée sur la protection du sujet acceptant de participer à une recherche biomédicale quelle qu'en soit la nature (médicament, études physiopathologiques...). C'est dans ce contexte qu'ont été créés en 1991 les CCPPRB, Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale.

En 2002, une Directive Européenne sur les essais cliniques dans le médicament a été adressée aux différents états de la Communauté européenne, avec pour consigne de la mettre en application pour mai 2004, chacun pouvant l'adapter en tenant compte de son propre contexte, éthique, légal, et de fonctionnement. Cette initiative a été l'occasion d'une réflexion générale qui a conduit les autorités de santé à décider d'appliquer la Directive à l'ensemble des recherches biomédicales. Une telle généralisation permet entre autre de garder un système législatif unique pour l'ensemble de la recherche biomédicale. Le nouveau texte a été intégré à la loi de santé publique du 9 août 2004.

– vérifier que le financement est prévu pour toute l'étude.

Sur le plan européen, le Promoteur peut résider dans n'importe quel pays d'Europe. En revanche, il doit avoir un représentant légal dans le pays concerné par le protocole de recherche.

La soumission du dossier doit être faite auprès des deux instances concernées : Comité de Protection des Personnes et DGS (Direction générale de la santé) ou AFSAPSS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) selon le type de protocole. Le demandeur est libre de la faire en parallèle ou en séquentiel, sachant que les dossiers sont proches, sans être tout à fait identiques. Dans cette Directive Européenne est apparue également la constitution d'une base européenne de déclaration des essais sur les médicaments appelée *base Eudract*. En cas d'essai sur un médicament, la première démarche est de demander un numéro *Eudract*, numéro de référence du dossier, unique pour un protocole donné.

Le dossier

Le protocole doit être envoyé au comité dans son intégralité bien entendu, accompagné de la brochure « investigateur » s'il y a lieu, d'un résumé, et de la lettre d'information et de consentement, mais une question reste posée : la langue de soumission. De nombreux protocoles sont en effet internationaux et de ce fait rédigés en langue anglaise. Certains souhaiteraient que l'ensemble du dossier soit proposé en anglais. Il paraît légitime que le protocole dans sa version intégrale puisse être soumis dans sa version anglaise à partir du moment où il a été rédigé dans cette langue ; en revanche, les Comités demandent que le résumé, qui sera lu par chaque membre du Comité, soit en français et suffisamment informatif. Quant à la notice d'information, elle est obligatoirement dans la langue du pays, donc en français.

Le dossier devra également contenir la liste de tous les investigateurs avec leur CV, la liste des lieux où se déroulera l'essai, l'attestation d'assurance et il devra aussi préciser si un comité de surveillance a été prévu.

Selon les cas, une autorisation de lieu sera demandée. La loi précise que la recherche biomédicale peut être faite sans autorisation particulière liée au lieu dans les établissements de santé, à condition qu'elle porte sur le domaine d'activité habituel du demandeur. Si ce n'est pas le cas, une autorisation de lieu doit être fournie en même temps que le dépôt du dossier.

Les Comités auront la lourde charge de s'assurer, à chaque dossier déposé, que ces conditions sont respectées. Il est fondamental qu'ils disposent de renseignements précis sur les conditions de réalisation des études (compétence des équipes, équipement dont elles disposent...). Les CIC (Centres d'Investigation Clinique), qui sont très utilisés pour réaliser les protocoles de recherche, ne sont pas des lieux de soin et devront fournir une autorisation de lieu d'exercice de la recherche.

L'évaluation du dossier

L'évaluation du dossier est également modifiée par la disparition de la notion d'études avec ou sans bénéfice individuel direct au profit du rapport bénéfices/risques. À titre d'exemple, l'étude d'un médica-

ment en phase 1 sur des sujets volontaires sains était classée étude sans bénéfice individuel direct, étude pour laquelle le sujet recevait une rémunération. Tout volontaire était inscrit sur un fichier national qui permettait, entre autre, de vérifier que le sujet n'avait pas dépassé la limite supérieure des indemnités annuelles autorisées pour un sujet dans le cadre de la recherche biomédicale. C'était aussi un moyen de vérifier que le sujet ne participait pas à plusieurs recherches en même temps. De la même façon, une étude de médicament de phase 3 sur une pathologie donnée était classée sans ambiguïté comme étude avec bénéfice individuel direct (BID). La distinction entre BID et sans BID n'était cependant pas toujours facile.

Il est bien évident qu'aucun dossier ne pouvait être jugé correctement par un comité sans qu'il fasse une analyse des risques pour les sujets par rapport aux résultats espérés. Cette analyse doit désormais être intégrée par les demandeurs dans la justification du protocole et les Comités doivent s'assurer que les risques, en particulier, ont été correctement appréciés.

Une nouvelle catégorie de sujets apparaît : des malades volontaires pour des études qui ne concernent pas la pathologie pour laquelle ils sont suivis. Comme les volontaires sains, ils doivent être inscrits sur le fichier national des volontaires dont l'existence est maintenue.

Il est du ressort du Comité de demander aussi l'inscription sur le fichier d'autres participants à une recherche si les risques et les contraintes de celle-ci paraissent justifier cette inscription.

Les Comités doivent se prononcer sur le montant des indemnités compensatoires proposées aux sujets en complément du remboursement des frais inhérents à la recherche.

Autre nouveauté : la possibilité de donner un délai de réflexion au sujet pour signer le consentement. Auparavant, il n'était pas prévu de délai particulier de réflexion. Il peut cependant être difficile pour une personne, surtout dans les maladies graves, de donner immédiatement un accord de consentement après lecture d'une fiche d'information qui peut être certes très informative mais longue, jusqu'à une dizaine de pages parfois. Le délai de réflexion devrait permettre au sujet de décider en toute connaissance de cause.

Les Comités doivent se prononcer sur le mode de recrutement des sujets. À ce propos, la loi a aussi redéfini plus clairement et précisément le problème de la participation des femmes enceintes, des personnes majeures sous protection légale et des mineurs. Ces personnes ne peuvent pas participer à une étude, sauf – et c'est écrit très clairement : « si l'importance du bénéfice escompté est de nature à justifier le risque encouru, les recherches se justifient au



regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation, à condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de population ».

L'information du patient

Tout ce que nous venons de voir doit être dans le formulaire d'information : le bénéfice, le risque, les contraintes prévisibles. L'objectif et la méthodologie doivent être clairs. On doit donner clairement et par écrit les alternatives médicales si elles existent. Les patients ont ainsi un peu plus de possibilités pour réfléchir et accepter ou non de participer. On doit également leur dire ce qu'ils deviendront à la fin de l'essai, leur rappeler qu'ils peuvent être indemnisés si un accident se produit, et leur confirmer que le Promoteur a bien pris l'assurance qui est obligatoire dans les textes.

Il faut également leur rappeler qu'ils peuvent décider de quitter l'essai à tout moment sans préjudice pour leur suivi médical, qu'ils ne peuvent pas participer à une autre étude simultanément et - nouveauté - qu'ils pourront avoir les résultats globaux de la recherche s'ils les demandent. Il est évident qu'il n'est pas prévu de donner à tous les patients qui ont participé à un essai, de manière un peu abrupte, les résultats de celui-ci ; mais certains patients exprimaient le souhait d'avoir les résultats ; ils pourront désormais les demander.

Cette information doit être rédigée en français, dans un langage clair et compréhensible. C'est, en principe, une information orale, soutenue par un texte écrit, qui, comme toujours dans les protocoles de recherche biomédicale, doit être signé. Les Comités consacrent et continueront à consacrer beaucoup de temps à la lecture des formulaires d'information pour lesquels ils demandent souvent des modifications du texte.

La réponse du Comité

Après analyse de ce dossier, le Comité peut obtenir des modifications du protocole et du formulaire d'information. Il peut aussi demander un Comité de surveillance s'il n'avait pas été prévu, une inscription des participants sur le fichier des volontaires si le protocole paraît le nécessiter, modifier le délai de réflexion et modifier les indemnités compensatoires. Il a bien été stipulé dans le texte de loi - cela vient de la Directive - que cette demande doit être unique. Comme il s'agit d'un avis donné par deux parties, en principe, chacun doit être informé des modifications demandées par l'autre. Les circuits d'échange d'informations Comité-Autorité

compétente restent à préciser.

Le délai des réponses, *a priori*, n'est pas encore défini, mais devrait être le même qu'actuellement ; il n'est pas très long ; en général, les Comités répondent dans les 35 jours légaux de la loi Huriet, si on leur renvoie les informations qu'ils demandent, bien entendu. Beaucoup d'avis favorables traînent parce que les investigateurs tardent à répondre aux commentaires des Comités.

Relations Comité-Promoteur

Le contact Comité/Promoteur qui est établi lors du dépôt de dossier se poursuivra pendant toute l'étude, à travers les amendements et les effets indésirables pendant l'essai, par l'annonce de la fin de l'étude, puis le rapport de fin d'étude après l'essai.

Nous allons rapidement envisager ces deux ou trois points. Les modifications substantielles au protocole doivent faire l'objet d'une demande d'avis auprès du Comité et de l'Autorité compétente sous forme d'amendement. Parmi les modifications substantielles, on peut citer : nouvel investigateur, modification des critères de recrutement, prolongation de la durée d'inclusion... ; s'il y a prolongation, on doit avoir la certitude que l'assurance a bien pris en compte cette prolongation.

Les événements indésirables sont, soit attendus, soit inattendus. Dans le premier cas, ils seront contenus dans un rapport annuel, et dans le second cas, ils seront envoyés au cas par cas. Le rôle du Comité n'est sûrement pas - et il n'en a pas le droit - d'interrompre une étude, c'est celui de l'Autorité compétente ; en revanche, si des informations sont importantes pour la protection des personnes, le Comité doit s'assurer que cette information pertinente est bien transmise aux patients et demander qu'un nouveau formulaire d'information lui soit soumis. Il est donc très important que tous les documents échangés soient parfaitement datés.

La fin d'essai est très bien définie ; si l'essai est mené à terme, dans les 90 jours, le Comité et les Autorités doivent être prévenus. Si l'arrêt est prématuré, le délai pour informer tout le monde est de 15 jours ; cet arrêt prématuré doit être justifié ; les personnes ayant participé à l'étude, doivent être informées de l'arrêt prématuré et le Comité peut et doit donner son avis sur le type d'information. Là encore, il faut, bien sûr, donner les informations exactes, mais il faut les donner, comme avant les études, de manière compréhensible pour le patient. À la fin de l'étude, le délai pour donner le rapport résumé est d'un an, ce qui est relativement rapide. Pour le moment, qui rédigera l'information destinée au patient, sous quelle forme, par qui elle sera donnée sont autant de questions en suspens. C'est un point important à préciser car la loi stipule que le sujet doit être informé avant la signature du consentement des modalités retenues pour la transmission des résultats aux patients.

La mise en application de la Directive a permis de définir une nouvelle manière de travailler et donné aux Comités de nouvelles fonctions et responsabilités en élargissant leur domaine de compétence et en transformant l'avis consultatif en avis obligatoire.

Deux autres points sont importants à considérer : (1) d'une part, il reste des études pour lesquelles les Comités pourront donner un avis

consultatif, en particulier les protocoles sur les soins courants ; (2) d'autre part - ce qui est très important et concerne de plus en plus de personnes faisant de la recherche - les banques et collections d'échantillons biologiques.

Dans la loi de santé publique, il existe deux restrictions pour l'extension du champ d'application : en premier lieu, les études observationnelles — les cohortes où l'on se contente de regarder, l'épidémiologie —, dès lors que les actes sont ceux pratiqués de manière habituelle, les produits ceux utilisés de manière habituelle et qu'il n'y a aucune procédure supplémentaire de diagnostic, sont exclues du cadre de la loi ; en second lieu, les recherches visant à évaluer les soins courants lorsque les actes sont ceux que l'on pratique habituellement, mais qu'il existe des modalités particulières de surveillance, sont soumis au comité. Ces études doivent comporter un formulaire d'information pour le patient et le Comité donne un avis consultatif. Les limites du soin courant restent à préciser mais il faut savoir qu'il existe, pour les Comités et demandeurs, deux types d'avis possibles : un avis obligatoire déclaratif et un avis consultatif, comme précédemment, qui ne concerne pas les mêmes recherches.

Pour les collections d'échantillons biologiques, nous échappons un peu à la directive, mais il me semble cependant important d'en parler. Il s'agit des constitutions de collections d'échantillons biologiques qui ne sont pas liées à une recherche biomédicale. Si vous déposez un dossier pour une recherche biomédicale et que vous voulez, en même temps, faire une sérothèque dans la perspective d'une étude génétique, par exemple, cela entre dans le cadre de la loi.

Actuellement, un certain nombre de chercheurs souhaitent disposer de tumorothèques, de sérothèques, avec l'idée de les utiliser ultérieurement, en fonction de la progression des connaissances scientifiques. C'est possible, mais soumis à l'avis consultatif d'un Comité, qui doit analyser, en particulier, l'information donnée aux patients. Le droit de demander un consentement pour un objectif précis, ou pour un objectif plus général mais une pathologie donnée, voire le don total, suscite des points d'interrogation d'ordre éthique et légal qui ne sont pas résolus.

Dans la loi de Bioéthique, le changement de finalité est abordé : « l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin ». Il est possible de déroger à l'obligation d'information, si l'on ne peut pas retrouver la

personne concernée — cela arrive pour un certain nombre de pathologies graves où le patient décède rapidement — ou si le Comité consulté estime que ce n'est pas nécessaire.

Pour conclure ce survol du cadre légal des recherches biomédicales, la Directive Européenne a amené à réfléchir sur l'ensemble de la recherche, en tenant compte de l'expérience que nous avons acquise en France avec la loi Huriet. Les Comités de Protection des Personnes ont vu leur rôle renforcé. Il apparaît un trio Promoteur-Comités-Autorités qui doit absolument s'associer pour réfléchir et travailler ensemble de manière à permettre de continuer la recherche tout en veillant à la protection des personnes. ♦

SUMMARY

New European Directive and clinical trials

Since 1988, French biomedical research is controlled by legislation which was recently revised according to the European Directive on drug research. The Committees for Protection of Human Subjects (CPP for *Comités de Protection des Personnes*) are in charge of the applications with special care in informing and protecting persons who are involved in research protocols. The main points of this new legislation and the procedures are described. French law is applied to any types of biomedical research. New procedures are also provided for collections and biological samples. CPP favourable recommendation must be provided to initiate any research. ♦

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi 88-1138, JO 22 décembre 1988.
2. Loi 2004-806, JO 11 août 2004, articles 1121-1 à 1126-7 du nouveau code de santé publique.
3. Loi 2004-800, JO 7 août 2004, article 43.

TIRÉS À PART

É. Frijja-Orvoën