



**HAL**  
open science

# Financement des essais cliniques et loi Huriet-Serusclet : analyse sur une année au centre hospitalier universitaire de Grenoble

Philippe Py

► **To cite this version:**

Philippe Py. Financement des essais cliniques et loi Huriet-Serusclet : analyse sur une année au centre hospitalier universitaire de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-03765462

**HAL Id: dumas-03765462**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03765462>**

Submitted on 31 Aug 2022

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

*1er exemplaire*



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 1998

N° 7017

**FINANCEMENT DES ESSAIS CLINIQUES ET LOI HURIET-SERUSCLAT :  
ANALYSE SUR UNE ANNEE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE : PHARMACIE  
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions du décret n°88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté à : Grenoble

et soutenu publiquement le : 12 Juin 1998

par

Philippe PY

*[Données à caractère personnel]*

---

**JURY**

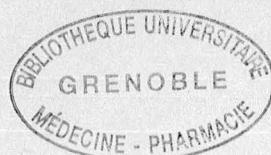
Président : Madame le Docteur Martine Deletraz-Delporte, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Grenoble

Membres : Madame Ida Meylan, Pharmacien Praticien Hospitalier, chef de service, CHU de Grenoble

Monsieur le Professeur François Locher, Professeur d'Université et Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lyon

Mademoiselle Isabelle Gonnet, Directeur équipement biomédical et recherche clinique, Hôpital de Grenoble

Monsieur Vincent Lauby, Pharmacien Assistant, CH de Neufchâteau



Je tiens à remercier sincèrement Madame MEYLAN et Madame DELETRAZ-DELPORTE qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail, en me dirigeant efficacement et objectivement.

Je remercie également tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail.

**Je dédie ce travail à Karine et Killian**

# **SOMMAIRE**

## SOMMAIRE

### INTRODUCTION

### PRESENTATION DES OBJECTIFS

I ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE : SITUATION AVANT LA LOI HURIET-SERUSCLAT

II LA LOI HURIET-SERUSCLAT : SITUATION, CHANGEMENTS APPORTES ET CRITIQUES

III PERSPECTIVES ET BUTS DU TRAVAIL

### MATERIELS ET METHODES

I OBJECTIFS

II MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES

III DUREE DE RECUEIL DES DONNEES

IV ESTIMATIONS DES COÛTS

### RESULTATS

### TABLEAUX

### DISCUSSION

I CONFORMITE AVEC LA LOI HURIET-SERUSCLAT

II ROLE D'UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE

III LES DIFFERENTES SITUATIONS CONTESTABLES. EXEMPLES

IV CAS PARTICULIERS

V LES DEPENSES INJUSTIFIEES

VI PROPOSER UNE PROCEDURE DE «CONFORMITE» DE L'ESSAI

### CONCLUSION

### BIBLIOGRAPHIE

### ANNEXES

### ABREVIATIONS

### TABLE DES MATIERES

### SERMENT DES APOTHICAIRES

# **INTRODUCTION**

La loi Huriot-Sérusclat du 20.12.1988 (1) concernant la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale a mis un terme à une situation contradictoire de longue date dans le droit français.

En effet, la mise sur le marché d'un médicament exigeait l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis l'ordonnance du 23 septembre 1967 (2). Pour cela l'industriel devait élaborer un dossier d'enregistrement comportant une expertise clinique, défini par le décret du 21 novembre 1972 (3). Pour satisfaire à ces exigences, la directive européenne n°75/318 du 20 mai 1975 (4) et l'arrêté du 16 décembre 1975 imposaient que des essais soient pratiqués sur l'homme sain, en définissant un « protocole applicable à l'expertise des médicaments » (5). Mais cette exigence se heurtait d'une part au code civil (article 1128) (6) dans le sens où il y avait interdiction de porter atteinte à l'intégrité de la personne, et d'autre part à l'ancien code pénal en vigueur à cette époque (7) (articles 309, 311, 318, 319, 320, R.40) qui punissait l'auteur de telles infractions (Annexe 1). Par ailleurs, il y avait aussi le Code de Déontologie Médicale (8) (articles 18, 19, 24) qui imposait des limites aux médecins dans l'exercice de leur art (Annexe 2).

Ce cadre législatif était donc contesté, en premier lieu par les investigateurs et les laboratoires pharmaceutiques, qui n'avaient pas d'autre alternative que de se mettre hors-la-loi...pour respecter la loi.

La loi Huriot-Sérusclat a donc permis de lever cette contradiction. Elle a fait l'objet de la publication d'un Guide des Textes Législatifs et Réglementaires (9), qui la commente d'une façon pratique.

On peut reprendre la définition générale des recherches biomédicales telle qu'elle est exposée dans le travail de F. Prévalet (5) :

« Les recherches biomédicales sont définies par leur finalité : ce sont « les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

L'atteinte de cette finalité passe par le respect de certaines règles éthiques : « aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante,

- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche,
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ». »

Il faut savoir que les essais cliniques se déroulent à différents stades du développement du médicament. On appelle phases d'essai ces différents stades. Au fur et à mesure de l'état d'avancement des connaissances, on distingue les phases I, IIa, IIb, III et IV (Annexe 3).

Suite à sa mise en application, et même parfois avant, des auteurs ont rapidement mis en évidence les avantages et les inconvénients apportés par cette loi.

Cette loi a aussi défini le rôle et le devoir de chacun dans cette activité que représentent les essais cliniques, notamment pour le pharmacien hospitalier dont le rôle devient désormais incontournable.

C'est la lecture approfondie des protocoles qui nous a donné le sentiment d'un manque d'orthodoxie autour des essais cliniques, notamment sur le plan des dispositions financières. Il nous a paru intéressant, utile et urgent de faire le point sur les essais cliniques qui étaient en vigueur dans notre Centre Hospitalier Universitaire (CHU).

Une analyse sur une année des essais cliniques mis en place au CHU de Grenoble a permis de mettre en évidence des imperfections, des enfreintes à la loi Huriet-Sérusclat, particulièrement au niveau des dispositions financières.

C'est pourquoi nous avons porté notre travail plus particulièrement sur cet aspect de la loi, en mettant en évidence un certain nombre de problèmes, et en soulevant un certain nombre de questions que nous avons exposées et auxquelles nous avons essayé de donner réponse.

## **PRESENTATION DES OBJECTIFS**

## **I ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE : SITUATION AVANT LA LOI HURIET-SERUSCLAT**

Les essais cliniques sont actuellement soumis à la loi Huriet-Sérusclat en France. Cette loi est le signe de l'évolution des réflexions en matière d'expérimentation humaine, et puise ses origines dans un certain nombre de textes nationaux et internationaux. Les premiers sont essentiellement représentés par les codes civil et pénal, la Directive N°75/318 du 20 Mai 1975, les Bonnes Pratique Cliniques (1987) et le code de déontologie médicale. Les textes internationaux ont quant à eux vu le jour au fil des années et constituent des recommandations d'ordre éthique pour les expérimentations sur l'homme. Ils ont été rapidement pris en compte comme étant des textes fondamentaux. Quatre d'entre eux sont essentiels et représentent la base éthique dont est inspirée la loi Huriet. Ce sont la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme, le Code de Nuremberg (1947), la déclaration d'Helsinki (1964) et les directives internationales de Manille (1981).

### **1/ Déclarations internationales**

#### **a/ Déclaration universelle des droits de l'homme (Annexe 4)**

C'est sous l'égide de l'Organisation des Nations Unies qu'a été rédigée puis adoptée le 10 décembre 1948 la déclaration universelle des droits de l'homme, simple résolution de l'Assemblée Générale. Dans ce texte était proclamée « la foi dans les droits fondamentaux de l'homme, dans la dignité et la valeur de la personne humaine... » (10).

Depuis cette déclaration, les individus peuvent prétendre à une égalité en droits. De plus elle doit éviter ou au moins réduire des inégalités naturelles ou artificielles ainsi que la violence qui peut en résulter. Un médecin ne peut être que sensible à cette valeur : il est confronté à la violence aveugle de la maladie qui frappe d'une façon souvent considérée comme injuste et peut entraîner un grand affaiblissement, donc une grande inégalité par rapport à la norme. Face à un malade dominé par une force pathologique et de ce fait diminué, le praticien aura pour rôle et pour ambition de combattre la cause de cet amoindrissement en vue de rétablir le patient dans des capacités et des droits le remettant en équilibre avec les bien portants. Pour cela il devra faire preuve d'équité entre

les divers malades, mais aussi entre le patient et lui-même (11).

### **b/ Code de Nuremberg (Annexe 5)**

C'est suite aux expérimentations humaines réalisées par les médecins nazis pendant la deuxième guerre mondiale sur des prisonniers de guerre et des détenus que l'opinion internationale a pris conscience d'un problème fondamental dans le domaine de la recherche clinique : il faut protéger les personnes qui font l'objet de cette recherche.

Le tribunal militaire de Nuremberg (19-20 Août 1947), à l'issue du procès de ces «médecins expérimentateurs», a donc été à l'origine des premières directives internationales, qui conseillaient de suivre désormais un certain nombre de recommandations lors de la réalisation d'études sur l'homme. Ces recommandations portaient notamment sur l'aspect du «consentement volontaire» du patient inclus dans un essai thérapeutique. Grâce à leur consentement, les personnes incluses dans une recherche clinique ne sont pas des «sujets d'expérience» mais des «personnes qui se prêtent à la recherche».

### **c/ Déclaration d'Helsinki (Annexe 6)**

A cette première déclaration s'est rajoutée par la suite la déclaration d'Helsinki, considérée comme étant un texte de référence dans la pratique de la recherche biomédicale, et sur laquelle règlent leur attitude beaucoup de médecins expérimentateurs (12). Cette déclaration a été adoptée par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale d'Helsinki, (Juin 1964) puis amendée par la 29ème Assemblée Médicale Mondiale (Tokyo, Octobre 1975), la 35ème Assemblée Médicale Mondiale (Venise, Octobre 1983) et la 41ème Assemblée Médicale Mondiale (Hong-Kong, Septembre 1989).

Cette déclaration est constituée d'un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique, à des fins thérapeutiques ou non, et renforce le code de Nuremberg dans le sens où elle insiste sur des points d'éthique importants qui sont :

- l'obtention, par écrit de préférence, du consentement libre et éclairé du patient.
- l'avis d'un comité indépendant sur le protocole expérimental.
- la suprématie des intérêts du patient qui passent avant ceux de la science ou de la société.

### **d/ La déclaration de Manille**

En 1981, à Manille, l'Organisation Mondiale de la Santé et le conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales ont proposé pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains un ensemble de directives internationales. Ces directives précisent les conditions d'application des principes énoncés dans la 29ème Assemblée de Tokyo (1975), et traitent notamment des problèmes liés au consentement éclairé et de la nécessité de «comité d'éthique indépendant» pour notamment examiner les cas :

- des enfants
- des femmes enceintes, des mères allaitantes
- des malades mentaux et déficients mentaux
- d'autres groupes sociaux vulnérables
- des sujets dans les communautés en voie de développement
- de la recherche au niveau communautaire.

Afin que tous les médicaments étudiés sur des sujets humains répondent à des normes de sécurité suffisantes, les directives de 1981 comportent également un certain nombre de recommandations concernant :

- l'évaluation de l'innocuité par un comité consultatif
- l'appréciation éthique donnée par les comités
- l'information exigée des chercheurs.

Le problème posé par des recherches parrainées de l'extérieur (par un autre pays) et celui de l'indemnisation des sujets sont également évoqués.

### **2/ Normes communautaires**

Un certain nombre de textes à portée communautaire ont vu le jour, dans le but d'encadrer la recherche biomédicale de manière harmonieuse dans les différents Etats membres de la Communauté Européenne.

Un texte primordial est la Directive 75/318/CEE (4), qui exige de la part de l'industriel

l'élaboration d'un dossier d'enregistrement comportant une expertise clinique pour obtenir l'AMM.

En janvier 1989 sont apparues les "Recommandations de base pour la conduite d'essais cliniques de médicaments dans la Communauté Européenne" (Annexe 7). Ces recommandations étaient principalement inspirées des règles générales émises dans la directive 75/318/CEE. Leur objectif est de définir un cadre scientifique général pour la conduite d'essais, de décrire les exigences réglementaires et administratives des Etats membres, et de parvenir à faire converger ces exigences.

Suite à ce texte, à la lumière des directives 65/65/CEE et 75/318/CEE, sont apparues les "Bonnes pratiques cliniques pour les essais des médicaments dans la Communauté Européenne" (Annexe 8). Leur objectif est d'établir des principes de bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments chez l'homme dans la Communauté Européenne. Ces principes sont énoncés pour tous les acteurs des essais cliniques, et garantissent les droits et la protection des personnes qui se prêtent à des essais, la crédibilité des données, la qualité éthique, scientifique et technique des essais.

### **3/ Déroulement des essais cliniques en France**

Pendant longtemps en France, les recommandations énoncées par la déclaration d'Helsinki, le code de Nuremberg ou autres directives de l'OMS (Manille, 1981), ne furent que partiellement suivies. En effet, seuls le Code de Déontologie et les responsabilités civile et pénale obligeaient l'investigateur. Il y avait manifestement ce que beaucoup ont dénommé, à tort, «un vide juridique» qui n'en était pas un, dans le domaine de la recherche biomédicale : l'investigateur se trouvait dans une situation ambiguë, avec d'un côté la directive n°75/318 qui demandait des essais cliniques pour l'obtention de l'AMM, et de l'autre côté les codes civil et pénal (5) qui s'opposaient à la réalisation des expérimentations sur l'homme.

Les bonnes pratiques cliniques, apparues en 1987, faisaient également référence dans le domaine. Ce texte a été publié en 1987, à l'instigation du Ministère de la Santé sous la forme d'un « Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments ».(13)

Avant septembre 1990, il correspondait à un ensemble de recommandations. Fin 1990, l'obligation

de respecter ce texte a été exprimée (Article R.5118 du Code de la Santé Publique) (14).

Ces Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) énoncent des dispositions à mettre en place « pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part ».

Elles précisent les responsabilités du promoteur, de l'investigateur et prévoient la mise en place de contrôles adaptés mais elles ne préjugent pas de la valeur scientifique intrinsèque de l'étude.

Les essais à caractère non thérapeutique peuvent être réalisés mais une attention particulière doit être portée sur :

- la compétence de l'investigateur,
- les conditions d'installation des locaux,
- le recrutement des sujets,
- les conditions d'indemnisation des sujets,
- le consentement des sujets.

Ainsi, en France, avant la loi Huriet-Sérusclat, trouvait-on toutes sortes de pratiques des essais cliniques, qui montraient bien la nécessité de normaliser et de faire évoluer ce domaine médical :

- on constatait des situations, pour le moins ambiguës, où la recherche se faisait dans la clandestinité, c'est-à-dire le plus souvent sous couvert d'une action de soins (15).

- le recueil du consentement était très aléatoire : il allait de l'absence totale d'information du malade au document écrit et correctement rédigé (16).

- pour de nombreuses recherches menées en hôpital, le secret était de règle vis-à-vis de l'administration, des services médicotechniques, de la pharmacie (16).

- le corps médical, à l'instar des collègues américains, et en l'absence d'obligations dans la réalisation d'un essai clinique, essayait tout de même de se conformer à la déclaration d'Helsinki.

- la question des responsabilités engagées au cours d'un essai clinique ne trouvait pas de réponse : en cas d'accident au cours d'une recherche clinique, la responsabilité du médecin s'intégrait dans les conditions générales de l'exercice de la médecine hospitalière publique ou privée. Le médecin engageait donc sa responsabilité. Mais où s'arrêtait la responsabilité du médecin et où commençait celle de l'établissement de soins? Il était parfois difficile de se prononcer.

Notons par ailleurs que c'était au patient de démontrer que la cause de l'accident et l'essai clinique

dans lequel il participait se rejoignaient.

Par ailleurs, devant cette situation, les instances sociales s'inquiétaient du risque de professionnalisation des individus sains se prêtant à la recherche biomédicale (en échange d'honoraires), et du risque potentiel de médecins passant outre leurs devoirs éthiques. De même le corps social craignait que des expérimentations puissent être réalisées à l'insu des patients (12).

On pourrait supposer également que les instances gouvernementales ont aussi exprimé le souhait de mettre un terme à un financement public des essais cliniques par le biais d'une loi...(15)

#### **4/ Le pharmacien dans les essais cliniques**

Avant l'apparition de la loi Huriet-Sérusclat et de son décret d'application, sur le plan réglementaire un seul texte, l'article R-5126 du Code de la Santé Publique (CSP), prévoyait l'information du pharmacien hospitalier lors de la mise en place d'un essai clinique dans un centre hospitalier. Malgré cet article de loi, le pharmacien n'était pas toujours averti de la réalisation d'une étude clinique, et s'il l'était, il savait seulement qu'un essai se mettait en place et qu'il y aurait la mise en oeuvre d'un système dérogatoire d'approvisionnement du médicament (circuit direct promoteur-investigateur)(17, 18).

#### **Article R-5126 CSP:**

«Lorsqu'il est procédé à une expertise clinique, le fabricant qui demande cette expertise doit, en même temps, signaler au Ministre chargé de la santé publique :

- a/ l'objet de cette expertise
- b/ le nom du ou des experts qui en sont chargés
- c/ la date probable d'exécution de cette expertise
- d/ le ou les lieux où cette expertise est réalisée.

Lorsque l'expertise a lieu dans un établissement hospitalier public, le fabricant communique ces mêmes indications au pharmacien de cet établissement, lequel est alors soumis aux obligations définies à l'article R-5120».

L'article R-5120 définit le devoir de secret professionnel auquel sont tenus les acteurs des essais

cliniques.

L'ancienne situation était souvent dénoncée et des modifications étaient souhaitées, car le pharmacien, spécialiste du médicament de par sa formation, n'était pas au courant de ce qui se passait dans son établissement dans le domaine des essais cliniques.

Une évolution du rôle et de la place du pharmacien semblait donc s'imposer. C'est ce qu'a apporté la loi Huriet-Sérusclat.

## **5/ Nécessité d'une nouvelle législation**

Cet état des lieux, pour le moins préoccupant, a permis de voir adopter une loi qui allait dorénavant réglementer les recherches biomédicales depuis la réalisation du projet d'étude jusqu'à l'exploitation des résultats : la loi Huriet-Sérusclat mettait fin à une situation illégale de longue durée.

## **II LA LOI HURIET-SERUSCLAT : SITUATION, CHANGEMENTS APPORTES ET CRITIQUES**

### **1/ La loi Huriet-Sérusclat**

La loi dite «Huriet-Sérusclat» émanant d'une proposition de loi des sénateurs Claude Huriet et Franck Sérusclat a été adoptée le 20 Décembre 1988 (1). Elle a été modifiée à différentes reprises, jusqu'à la modification du 25 Juillet 1994 (Loi n°94-630). (Annexe 9)

Cette loi forme le livre II bis du Code de la Santé Publique, intitulée «Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales» (Articles L.209-1 à L.209-23 pour la partie 1 : textes législatifs, et Articles R.2001 à R.2053 pour la partie 2 : textes réglementaires (9)).

L'arrivée de la loi Huriet-Sérusclat soulève des débats dans la profession médicale. Les réactions sont variées, les avis partagés. Ainsi certains cliniciens sont réfractaires à cette loi, comme P. Calès (15), qui dénonce de nombreuses imprécisions, des manques à combler dans ce texte. Il soulève déjà le problème de la promotion d'un essai clinique par un CHU : « le budget hospitalier, tout

comme celui de la Sécurité Sociale, n'a pas à supporter les charges de l'expérimentation » et « l'hôpital n'a pas à se préoccuper de la nature de l'expérimentation ». P. Calès rappelle par ailleurs que certaines compagnies d'assurance spécialisées dans le système de santé refusent de couvrir le risque des médecins-promoteurs. Pour lui, comme sûrement pour beaucoup d'autres cliniciens, « la loi Huriet génère des incertitudes, voire des contradictions, suscite des inquiétudes ». Les cliniciens ont la crainte de ne plus pouvoir être à l'origine de recherches cliniques avec l'adoption de cette nouvelle loi.

Pour S. Bonfils (19), la loi Huriet-Sérusclat et l'essai clinique représentent « un parcours difficile au sein d'un maquis juridico-technique ».

R.C. Mancret et P. Faure (20) se demandent quant à eux si l'hôpital public a tous les moyens pour abriter la recherche biomédicale, et rappellent que le texte, avant même d'entrer en vigueur, suscite interrogations et débats parmi l'ensemble des secteurs de santé.

D'autres auteurs peut-être plus objectifs, font la part des choses et relèvent avantages et inconvénients de la nouvelle loi. Ainsi J. Marty et J.C. Piette (21) mettent-ils en avant des avantages apportés par la loi Huriet-Sérusclat (clarification, reconnaissance internationale, protection des individus, professionnalisme des investigateurs, formation à terme du public aux essais cliniques), et également des inconvénients (lourdeur et rigidité du système, manque de liberté, contraintes administratives). Ils concluent sur les mots suivants : la loi Huriet-Sérusclat est une « loi-fardeau, dont la révision est devenue urgente ».

F. Prévalet (5) dans une enquête auprès de promoteurs, de médecins hospitaliers et de ville, et de pharmaciens hospitaliers, met en évidence « la difficulté de mise en application d'une telle loi qui est à la fois sociale, technique et qui concerne de nombreux partenaires ».

Enfin F. Richart (22), dans sa conclusion à propos d'une étude sur le rôle du pharmacien hospitalier dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat, et en se référant à des sondages réalisés par l'Association des médecins de l'industrie pharmaceutique auprès de 220 professionnels de la recherche en novembre 1991 (23), dit que « globalement, l'accueil de la loi a été jugé plutôt favorable par les médecins praticiens, médecins généralistes ou investigateurs (69%). L'industrie pharmaceutique l'a estimée positive (88%). Les principaux points relevés sont des essais plus éthiques (29%), des données de meilleure qualité (27%), une reconnaissance internationale (18%). »

L'avis de F. Prévalet rejoint celui du sénateur C. Huriet, ce dernier affirmant que le premier bilan

un an après la parution des décrets est « globalement positif » (24). C'est en ces mêmes termes que s'exprime, récemment, J.P. Demarez à propos de la loi Huriet-Sérusclat après 10 ans d'application (25).

Par ailleurs, des analyses beaucoup plus fines ont été réalisées par des professionnels de droit (26, 27). Pour J. Borricand, « l'entrée en vigueur de la loi nouvelle n'est pas sans devoir susciter des réserves », en rapport avec le type de malades, la responsabilité « exorbitante » du promoteur, l'exigence d'une indemnisation. D. Thouvenin quant à elle se demande si la loi Huriet-Sérusclat remplit correctement la fonction de protection qu'elle dit vouloir assurer : la loi a plutôt tendance à légitimer les recherches, et en contrepartie, du fait qu'elles doivent être pratiquées sur des personnes humaines, la loi Huriet-Sérusclat protège ces personnes. Cette situation est ambiguë et D. Thouvenin voit en la loi Huriet-Sérusclat un aspect positif (permettre à un chercheur de réaliser sa recherche), qui se heurte à un aspect négatif (la défense des personnes). La loi est donc faite de deux entités qui ne font pas un tout mais qui vont à l'encontre l'une de l'autre.

Dans l'ensemble, on peut dire que la loi Huriet-Sérusclat a été approuvée par tous dans le sens où elle allait encadrer de près les essais cliniques. Mais elle méritait vraisemblablement des modifications et éclaircissements car, paradoxalement, elle contenait aussi des points constituant des obstacles à la réalisation de ces essais cliniques.

## **2/ Les objectifs de la loi Huriet-Sérusclat**

La loi Huriet-Sérusclat poursuit un triple-objectif (9) : le premier est fondamental et vise à garantir la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, au-delà des simples recommandations qui existaient jusqu'alors. Le second objectif est de renforcer la qualité scientifique de la recherche biomédicale en France, et le dernier est de permettre aux industries de santé françaises de se développer à un niveau international (28).

Nous n'allons pas revenir ici sur le commentaire de la loi Huriet-Sérusclat, car d'une part de nombreux auteurs, dont des spécialistes du droit, l'ont déjà réalisé (27, 26, 20, 22, 12), et d'autre part là n'est pas le but de ce travail.

### **3/ Points sensibles de la loi Huriet-Sérusclat**

La loi Huriet-Sérusclat a été adoptée avec satisfaction par l'ensemble de la communauté scientifique. Mais rapidement des imperfections et des imprécisions ont été mises en évidence (15). Malgré des modifications apportées à plusieurs reprises, il est vrai qu'émergent encore quelques points discutables sur lesquels il conviendrait de réfléchir. En effet la pratique quotidienne des essais cliniques permet, au pharmacien, d'être impliqué dans un grand nombre de protocoles. Il voit ainsi les Attachés de Recherche Clinique (ARC), les protocoles, les avis favorables de Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB)... L'étude ou la simple lecture des protocoles lui permet d'avoir une vision globale de ce qui se passe dans ce domaine. Il peut ainsi en suivre l'évolution, au premier rang des spectateurs. Il peut se rendre compte qu'un certain nombre de pratiques seraient à reconsidérer, car non garantes d'une qualité réelle et irréprochable de l'essai.

C'est sur la base de ces observations que le pharmacien peut soulever différents problèmes, poser diverses questions. Ces questions concernent les CCPPRB, les modalités de sélection des patients, les dispositions financières, la rigueur scientifique, voire éthique, les sanctions.

#### **a/ Loi Huriet-Sérusclat et CCPPRB**

Depuis leur création les CCPPRB ont fait couler de l'encre et ont régulièrement fait l'objet de publications, d'interrogations. Il faut rappeler qu'ils ont été créés pour émettre un avis consultatif sur les protocoles de recherche clinique, en matière de protection des personnes. Comme le signale le texte officiel commentaire de la loi Huriet-Sérusclat, pour juger d'un protocole, il faut l'analyser, analyser également les prérequis, et avoir les connaissances suffisantes et nécessaires pour ce faire (9).

Dès la mise en application de la loi Huriet-Sérusclat, P. Calès (15) avançait que le « CCPPRB n'aura probablement pas les capacités de promouvoir la qualité méthodologique » et que la fiabilité et la crédibilité des CCPPRB ont (déjà) été mis en doute à propos d'essais sur le SIDA dans un hebdomadaire grand public. Dans son article, il rappelle enfin que le CCPPRB est le seul verrou officiel dans l'élaboration d'un protocole de recherche clinique : il est donc regrettable que la détermination de la pertinence scientifique d'un protocole n'ait pas été mieux abordée.

Plus tard ces idées sont retrouvées chez M. Lièvre, qui reconnaît que le jugement sur l'intérêt d'un projet de recherche biomédicale nécessite des compétences étendues dans le domaine de recherche concerné (29).

Quant à C. Goubier-Vial et S. Ferry, dans une étude sur les essais de phase IV, ils s'interrogent sur les CCPPRB en disant qu'ils « n'exercent pas de frein ou de frein complet au développement d'essai de phase IV de qualité contestable et d'objectif douteux à savoir essentiellement promotionnel (30) ».

Enfin C. Barrial-Gatt (31), dans son travail sur les CCPPRB de Marseille I et II, montre qu'un des deux CCPPRB est plus actif en terme de traitement de protocoles, et paraît donner moins d'avis défavorables (2/92 versus 1/35). Le second CCPPRB est-il plus rigoureux? Certains CCPPRB sont-ils réputés « faciles » et ne peut-on envisager l'éventualité que certains promoteurs préfèrent s'adresser d'emblée à ceux-là? Dans ce même travail, l'auteur remet en cause les aptitudes de certains membres des CCPPRB à juger de l'aspect scientifique d'un protocole. L'auteur rajoute que la rigueur éthique découle de la rigueur scientifique...

Récemment le débat a été relancé (32) et la question posée était toujours la même : tous les membres des comités sont-ils aptes à juger de la rigueur scientifique et de l'éthique d'une étude clinique?

Les mêmes interrogations se pérennisent depuis l'instauration d'une recherche biomédicale encadrée par la loi Huriet-Sérusclat en France, et restent, bientôt 10 ans après, toujours dans l'attente d'une réponse...

La question du rôle et du mode de fonctionnement des CCPPRB mériterait d'être développée et de faire l'objet d'un travail approfondi.

## **b/ Loi Huriet-Sérusclat et application par les investigateurs**

### **\* sélection des patients**

La rigueur scientifique impose indiscutablement d'avoir des populations homogènes pour réaliser les études cliniques. Mais la pratique quotidienne laisse planer l'impression de plonger parfois dans des extrêmes. En effet, il est des essais pour lesquels la sélection des patients donne le sentiment que l'on inclut des patients quasi-sains, de manière à ce qu'ils permettent d'obtenir les meilleurs

résultats possibles. Un patient qui aurait une fonction rénale légèrement défaillante, des antécédents hépatiques, et des troubles cardiaques n'aurait quasiment aucune chance de participer à l'essai d'un nouveau médicament. Il ne faut pas prendre le risque d'entâcher les résultats avec de tels patients : alors on les exclut.

Par contre quand ce produit sera commercialisé, ce patient pourra en bénéficier. Un exemple type est le taux de transaminases. Souvent un taux anormal et pas forcément très élevé, constitue un critère d'exclusion du patient. Une fois le produit commercialisé, se souciera-t-on du taux de transaminases du patient?...

Il y a là un problème fondamental : sous le prétexte d'avoir des échantillons homogènes, les critères de sélection des patients sont la plupart du temps très rigoureux, alors que le médicament ayant l'AMM est ensuite utilisé largement. Si l'on était rigoureux jusqu'au bout, on n'autoriserait l'utilisation du médicament que chez des patients similaires, en terme de sélection, à ceux qui ont participé aux essais cliniques.

Il faut reconnaître qu'une bonne étude clinique nécessite une méthodologie irréprochable, et que l'homogénéité des échantillons est primordiale, mais on est en droit de se demander parfois si les critères de sélection ne sont pas avant tout destinés à faire en sorte que les résultats soient les plus favorables possibles ?

#### \* éthique

On peut se rendre compte, au cours de certains essais, que la soi-disant «éthique» des recherches biomédicales qui a fait couler tant d'encre au cours des dernières décennies passe parfois à l'arrière-plan des préoccupations. En effet est-il éthique par exemple de réaliser un essai en ouvert proposant par tirage au sort le traitement classique ou le traitement classique associé à un nouveau médicament sur lequel reposent beaucoup d'espairs, et une fois que le tirage au sort est réalisé de dire au patient, alors qu'on l'a informé au préalable des perspectives attendues de ce nouveau médicament, que finalement il ne bénéficiera pas de la nouvelle association? Il faudrait au minimum un simple aveugle pour ce type d'essai. Qui plus est, il est introduit un biais psychologique dont personne ne se préoccupe. Il est difficile de concevoir que des CCPPRB puissent donner un avis favorable à ce genre de protocole. Les investigateurs ne font-ils pas toujours assez attention à ce qu'on leur propose?

Ne pourrait-on pas concevoir certaines situations où la confiance liant le patient à l'investigateur

serait « aveugle » et donc préjudiciable au patient qui accepterait alors n'importe quel traitement ? En effet l'influence (puissante) d'un investigateur sur son patient n'est-elle pas un moyen de persuasion qui pourrait faire perdre au malade son objectivité et son sens du logique? Cette idée rejoint la réflexion de C. Chabert-Peltat (33), qui, estimant que dans un essai clinique le consentement n'est pas une condition suffisante, soulève le problème de la relation investigateur-malade en ces termes : « Bien évidemment, le consentement sera plus ou moins libre en fonction de l'autorité du médecin sur le malade, du degré de compréhension de l'intéressé et en général dans tous les cas où une relation de dépendance peut exister entre l'intéressé et la personne qui propose à ce dernier de se soumettre à une expérience biomédicale ».

Par ailleurs, quand un investigateur reconnaît certains défauts de l'étude (quand il a pris suffisamment le temps d'analyser le protocole proposé), défauts de rigueur scientifique, défaut flagrant d'intérêt, manque de sérieux évident, mais qu'il la réalise quand même, on est alors vraiment en droit de se demander quel intérêt il peut trouver à y participer? Mais une autre question se profile, pourquoi un tel essai aurait-il eu l'avis favorable d'un CCPPRB ?

Que devient le patient dans tout ça ?

"Ethique et CCPPRB" serait-il un sujet de thèse intéressant ...?

### **c/ Loi Huriet-Sérusclat et application par les promoteurs**

Il convient de définir tout d'abord ce qu'est un promoteur, et le rôle qu'il tient dans la recherche biomédicale :

l'article L-209-1 du CSP définit le promoteur comme étant «la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du livre II bis (protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale).»

La définition du dictionnaire (34) est la suivante : «personne qui donne la première impulsion (à quelque chose), l'instigateur».

En général, un médecin cherche un promoteur pour son projet de recherche, ce promoteur pouvant alors être un laboratoire pharmaceutique, l'établissement hospitalier dont il dépend, ou

encore des instances comme par exemple l'Institut National des Sciences et de la Recherche Biomédicale (28).

La situation dominant avant la mise en application de la loi Huriot-Sérusclat consistait en un financement public ou quasi-public des recherches biomédicales en France. Comme le rappellent C. Guérin et G. Hazebroucq (16), pour de nombreuses recherches conduites à l'hôpital, le secret était de règle vis-à-vis de l'administration, des services médicotechniques et de la pharmacie. C'est la Sécurité Sociale qui finançait, sans le savoir, dans leur immense majorité, les examens complémentaires et les recherches de type «académique». C'est ce que faisaient remarquer quatre ans plus tôt R. C. Mancret et P. Faure dans leur article (20), en disant que « le promoteur, initiateur de la recherche, devra informer le Directeur de l'hôpital du projet et passer convention, avant la mise en oeuvre de l'essai, pour que ni le budget hospitalier, ni celui de la Sécurité Sociale, ni les particuliers, n'aient à supporter les charges des expérimentations. La direction de l'établissement de soins aura donc à charge de gérer la réalisation des conventions et leur suivi ».

Plus récemment, C. Funck-Brentano (35) a rappelé que « jusqu'en 1988, la recherche clinique se pratiquait en France de manière «sauvage», sous la seule responsabilité des médecins investigateurs, sans cadre normatif et le plus souvent sans l'accord explicite des personnes participant à ces recherches. ». Cette absence de cadre normatif concernait tous les aspects de la recherche clinique, que ce soit au niveau de l'éthique, de la méthodologie, du mode de financement...

L'aspect des dispositions financières des essais cliniques en inquiète plus d'un. En effet, P. Calès (36) pose la question de ce financement dans le cas où l'initiateur est un médecin : pour lui c'est la dotation globale qui va servir, limitant le projet bien évidemment. De plus un CHU promoteur ne pourra payer l'assurance pour tous les centres dans le cas d'un essai multicentrique, d'où la nécessité « d'accords internes ». Par ailleurs il ne trouve pas que ce soit convenable que ce soit un administrateur qui signe en tant que promoteur, car cette idée qu'un agent administratif prenne une décision sur un projet de recherche médical ne le satisfait pas. L'espoir de cet auteur est que les laboratoires pharmaceutiques sachent répondre à l'attente des initiateurs de projets, en attendant que les administrations des établissements de soins s'adaptent. C'est pourquoi P. Calès, dès la sortie de la loi, a proposé de « reconsidérer sérieusement l'organisation du financement des projets de recherche clinique (15) ».

Quel est l'avis des laboratoires pharmaceutiques ? R. Dahan (37) propose de définir, avec les CCPPRB, les directeurs, les pharmaciens, des règles financières claires, et compatibles avec l'essor de la recherche clinique en France. Dans une enquête de F. Prévalet (5), un promoteur sur les 14 interrogés a affirmé que la loi Huriet-Sérusclat avait entraîné une augmentation des coûts, entre autres par la fourniture gratuite des médicaments. Dans cette même enquête, les laboratoires avaient émis le souhait, qui rejoignait celui de R. Dahan, de « régler le problème de la fourniture des produits d'une étude (en distinguant les études pré-AMM et post-AMM) et des produits de référence coûteux mais indispensables ». Cette phrase montre que les laboratoires pharmaceutiques ne veulent pas fournir d'une part les médicaments de référence qui coûtent cher, car de toutes façons, inclusion ou pas, le patient aurait été traité, et d'autre part les médicaments ayant déjà obtenu l'AMM et étant déjà commercialisés. Cette dernière idée a déjà été évoquée par P. Calès (15), qui à propos des essais cliniques de phase IV dit qu'on imagine que la gratuité des médicaments ayant obtenu l'AMM diminuerait les marges financières des firmes pharmaceutiques. Toujours dans l'enquête de F. Prévalet, 3 investigateurs sur 19 croient à la réalisation d'essais non déclarés, 3 autres ne se prononcent pas sur la question, et 4 pharmaciens sur 22 pensent ne pas être tenus au courant de tous les essais... Peut-on en déduire que la loi Huriet-Sérusclat n'est pas respectée par tous ? Sinon qu'en penser ? Cette interrogation rejoint celle que se posent C. Goubier et coll. Dans une enquête réalisée auprès de pharmaciens hospitaliers (18).

D'autres auteurs ont rappelé la gratuité des fournitures et médicaments des essais cliniques (5, 21, 22, 12).

Enfin, que penser du travail de Y. Bogaïevsky (38) qui a estimé le coût d'un essai clinique standard à environ 6 millions de francs pour le promoteur. Il est évident qu'un CHU, une association ou un médecin-promoteur ne peuvent engager une telle somme sur un seul essai clinique. Doit-on en conclure que les essais cliniques à promoteur hospitalier sont de moindre qualité que ceux réalisés par les laboratoires pharmaceutiques ? (pas de visite d'attaché de recherche clinique, logistique difficile...).

S. Ferry rappelle qu'une des intentions de la loi Huriet-Sérusclat (17) est de « contribuer à une orthodoxie économique des études qui étaient réalisées, jusqu'alors, dans des conditions souvent discutables en mettant à contribution la collectivité hospitalière ».

Une étude réalisée par J. Guigues (28) en 1993 au CHU de Grenoble soulève déjà le problème de la fourniture des médicaments au cours des essais cliniques, devant un promoteur qui était le seul

sur 175 à ne pas mettre à disposition gratuitement tous les produits de l'étude. L'auteur parle d'une économie réalisée au cours des essais cliniques depuis la mise en application de la loi Huriet-Sérusclat. L'évaluation de l'économie est réalisée par l'estimation du coût du traitement de référence ou du traitement habituellement administré dans l'hôpital. Au cours de l'année d'étude (1993), l'économie brute est de 4 887 845F, soit 5,3% des dépenses pharmaceutiques du CHU. Le seul promoteur qui n'a pas fourni tous les produits a économisé quant à lui la somme de 329 769F. La question qui se pose est la suivante : est-ce que le CHU a économisé 4 887 845 F ou bien a-t-il dépensé 329 769F pour non application de la loi Huriet-Sérusclat par le promoteur non fournisseur?

Plus récemment (35), C. Funck-Brentano a évoqué les difficultés d'application de la loi en rapport avec les dispositions financières. Cet auteur pense que la loi Huriet-Sérusclat n'a clarifié que partiellement les aspects financiers liés à la pratique de la recherche clinique. Le problème qui le préoccupe concerne les recherches « institutionnelles » dont les promoteurs ne sont pas des industriels. En effet, les investigateurs de ces recherches se heurtent à des problèmes d'organisation, de complexité des demandes administratives, de financement... Les conséquences des difficultés rencontrées sont simples : les investigateurs sortent du cadre réglementaire de la loi quand la recherche est du type institutionnel. De plus, c'est la collectivité qui doit supporter le coût de leur recherche en la mêlant aux soins courants, ce qui ne peut être admis. C. Funck-Brentano affirme que « beaucoup de cliniciens ou de chercheurs continuent de refuser la transparence qu'implique le respect des lois et pratiquent encore, ou font pratiquer, des recherches sans s'y conformer sous le prétexte que « c'est plus facile » ou encore que « l'on n'a pas le temps d'entreprendre toutes les démarches ». S'ils représentent une fraction vraisemblablement faible (bien que non chiffrée) des investigateurs, ils fournissent aux administrations la justification de leurs soupçons, de leur rigidité et de leurs excès en matière de contrôle. Il est pourtant irresponsable d'ignorer la loi en pratiquant des recherches biomédicales sans les déclarer et en imputant le plus souvent de facto leur budget sur celui de la Sécurité Sociale ».

Nous allons essayer d'éclaircir le volet des dispositions financières en rappelant certains articles-clés du Code de la Santé Publique et en les commentant.

Parmi les nombreux articles codifiés par la loi du 20.12.88 modifiée, l'article R-2038 du CSP mentionne :

Article R-2038 CSP:

«les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R-5123 sont fournis gratuitement ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai, par le promoteur.

Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

Si la mise en oeuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.

Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement».

- Le premier alinéa de cet article prévoit la fourniture ou la mise à disposition gratuite par le promoteur : il convient d'expliquer la nuance entre les termes fourniture et mise à disposition.

La fourniture signifie que le promoteur donne aux investigateurs les produits qu'il fabrique, et la mise à disposition signifie que le promoteur se charge de se procurer les produits (fabriqués par un tiers) et de les donner aux investigateurs. Cet alinéa fait référence à l'article R-5123 du Code de la Santé Publique (livre V).

Article R-5123 CSP :

«Les médicaments ou produits soumis à l'essai et les éventuels médicaments de référence ou produits de référence ou placebos doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé.

L'étiquetage de ces médicaments ou produits comporte :

- 1 le nom du promoteur et son adresse;
- 2 la référence de l'essai en cours;
- 3 la référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de fabrication, leur date de péremption;
- 4 les indications nécessaires à leur bonne conservation;
- 5 l'inscription suivante : «utilisation sous stricte surveillance médicale (article R-5123 code santé publique).»

- Le deuxième alinéa de l'article R-2038 du CSP : les fournitures représentent par exemple des seringues et aiguilles et autres consommables; les examens mentionnés peuvent être par exemple des radiographies, des analyses sanguines...(9)

dans le troisième alinéa, on entend par frais supplémentaires de fonctionnement, par exemple des frais de personnel.

d'après le quatrième alinéa de cet article, la fourniture ou la mise à disposition gratuite des produits de l'essai ne doit pas être remplacée par un complément sur la convention.

Par ailleurs, le guide des textes réglementaires et législatifs (9) concernant la protection des personnes dans la recherche biomédicale commente quant à lui cet article R-2038 du CSP de la manière suivante : «consacrant une pratique déjà très répandue, il prévoit la fourniture gratuite de tous les médicaments ou produits utilisés dans un essai. Ce principe s'applique donc aussi aux médicaments ou produits de référence. Il couvre toutes les phases d'essais, en ville comme en établissements. Quand il s'agira d'objets ou de matériels, ils seront également fournis ou mis à disposition gratuitement pendant l'essai».

Cette citation n'appelle à aucun commentaire quant à la prise en charge par le promoteur.

#### **d/ Loi Huriet-Sérusclat et sanctions**

La loi Huriet-Sérusclat prévoit un certain nombre de sanctions en regard de certaines fautes (pas de contrat d'assurance, pas d'avis de CCPPRB, absence de consentement éclairé, falsifications de données...). Il est cependant un domaine pour lequel le juriste n'a pas envisagé la situation : en effet, à notre connaissance, il n'est pas prévu de sanctions concernant les enfreintes aux dispositions financières de la loi Huriet-Sérusclat, ni pour non application de l'article R-5124-1 du CSP.

Certains auteurs ont abordé la question de la « faute » et de la « sanction », comme J.F. Henry (39) qui suppose que le désir d'affirmer sa compétence, d'être reconnu comme un « leader », de tenir les promesses faites à un promoteur, tout comme l'obtention de revenus personnels ou nécessaires à la marche d'un service hospitalier peuvent inciter à frauder, mais qui pense que l'organisation actuelle de la recherche clinique en France permet de prévenir la fraude et donc de protéger patients, communauté scientifique, états, promoteurs et investigateurs; ou encore J.P. Demarez et coll (12) qui rappellent les sanctions pour fraudes dans les résultats des essais cliniques, de même que P. Calès (15) qui déjà quelques années auparavant craignait l'idée d'interdiction ou de retrait de publication pour violation des règles juridiques et éthiques.

Les auteurs posant le problème de la sanction pour enfreinte aux dispositions financières (par exemple non fourniture des produits de référence), sont sûrement moins nombreux ; il n'y en a pas à notre connaissance.

#### **e/ Loi Huriet-Sérusclat et essais cliniques de phase IV**

Suite à l'application de la loi Huriet-Sérusclat, les professionnels de santé ont rapidement pris parti en faveur ou contre les essais de phase IV. Certains auteurs ont même lancé de violentes critiques à leur égard, alors que d'autres les ont vigoureusement défendus (40).

Il est vrai que l'intérêt de tels essais pourrait parfois être sujet à discussion. En effet F. Prévalet (5) dans une enquête auprès des laboratoires pharmaceutiques promoteurs a jugé que « en pratique, la plupart des essais de phase IV visent à faire connaître (et prescrire) le médicament nouveau par les

médecins, ainsi qu'à fournir des informations plus scientifiques au service marketing ».

Le même auteur dit, en se référant à J. P. Gribeauval (41), que « en imposant aux essais de phase IV les mêmes contraintes qu'aux études d'enregistrement le législateur vise à faire disparaître les travaux sans motivations scientifiques réelles et les achats de prescription plus ou moins masqués sous un protocole prétexte. »

Pour J. Barrial-Gatt (31), les essais de phase IV constituent un problème. En effet, la phase IV, qui prend place après l'AMM, avait initialement été écartée du projet de loi; elle a été finalement incluse dans les textes de loi définitifs, peut-être afin d'éviter les pratiques promotionnelles des laboratoires pharmaceutiques dénoncées en particulier par le Directeur de la Pharmacie et du Médicament en 1982 (42). Les phases IV sont donc devenues, selon l'expression désormais consacrée, « intelligentes », et elles participent à la recherche.

Les essais de phase IV concernent l'affinage des connaissances sur un médicament déjà commercialisé (étude sur des patients tout-venant, des groupes à risques, mise en évidence des effets indésirables rares avec leur fréquence, adaptation de posologie...), et c'est le praticien d'exercice libéral qu'elles impliquent.

Cela pose tout d'abord le problème de la difficile mobilisation des patients qu'il faudra recruter en grand nombre : il semble délicat d'obtenir le consentement « libre et éclairé » d'un malade qui va rentrer dans une recherche dont le but est de déceler les effets indésirables, voire toxiques, d'un médicament déjà mis sur le marché...Le second problème qui se dégage est le fait qu'il y ait obligation pour le médecin de fournir gratuitement au patient le médicament testé alors que celui-ci est disponible en officine...

A propos des essais de phase IV, permettons-nous de rappeler que l'article L 209-2 du Code de la Santé Publique (12) détermine par exclusion ces conditions :

« aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante,
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche sont hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche,
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain ou les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. »

Tous les essais de phase IV correspondent-ils aux intentions de cet article ? On est en droit de se le demander...

Par ailleurs C. Goubier-Vial et S. Ferry (30) ont montré que les fonctions de dispensation et de gestion du médicament de l'essai clinique par le service de pharmacie d'un hôpital étaient gênées ou rendues difficiles par des essais incontestablement de phase IV apparemment promotionnels...et théoriquement disparus. Ils ont conclu dans leur étude que des essais de phase IV sont organisés, et que nombre d'entre eux ne sont pas de bons essais. En effet, pour eux, des essais dont la méthodologie ne permettra pas l'obtention de résultats ou seulement des résultats contestables, ne peuvent être que des essais promotionnels, à moins d'imaginer l'incompétence conjointe du promoteur et de l'investigateur. La loi Huriet-Sérusclat et la création des CCPPRB n'ont rien changé au problème. Les raisons, toujours selon ces auteurs, de la réalisation de ces essais sont multiples :

- l'investigateur trouve dans ces essais une façon de prescrire...ou d'apprendre à prescrire un médicament qui ne pénalise pas le patient...et qui est peu coûteuse pour l'hôpital (sous réserve que le médicament soit effectivement fourni gratuitement!),
- les laboratoires peuvent, par ce système, biaiser les systèmes mis en place à l'hôpital pour limiter l'introduction de certains médicaments.

Le plus dramatique est que le patient est leurré d'une certaine façon, car on lui demande d'entrer dans un essai pour sa santé et son bien, alors que l'objectif réel de l'essai est, en définitive, l'apprentissage d'une prescription. Toujours dans ce travail, les auteurs font remarquer que sur 12 essais de phase IV dont l'objectif est jugé non pertinent, un investigateur s'est retiré de l'essai car trop contraignant et sans aucun bénéfice potentiel pour le patient.

Au regard de cette analyse, on est en droit de se demander si l'article L209-2 du CSP a été bien lu et assimilé par tous les promoteurs et investigateurs. Est-il respecté ?

En fait la question qui se pose dans ces situations est de savoir quelle position on doit adopter face aux essais de phase de IV ?

Au-delà de ces essais de phase IV, que penser de ces « études épidémiologiques » pour lesquelles la loi Huriet-Sérusclat ne s'applique pas, et qui consistent en une collecte de données existantes sans que l'intégrité de la personne physique ne soit atteinte en aucune manière. On a constaté un

engouement de certains laboratoires pour des études épidémiologiques, sorte d'alternative aux anciennes promotions de prescriptions. Les médecins sont rémunérés pour chaque dossier qu'ils remplissent concernant par exemple le mode de vie de leur patient et par là-même prescrivent plus volontiers le médicament du laboratoire demandeur (31).

#### **f/ Loi Huriet-Sérusclat et rémunération**

Ce paragraphe ne fait pas véritablement partie des dispositions financières telles qu'elles ont été prévues par le législateur, mais il est utile, à titre ne serait-ce qu'informatif, de les exposer ici.

Il paraît intéressant de citer quelques passages du travail de F. Prévalet (5) concernant les honoraires des investigateurs. 3 médecins hospitaliers sur 14 reconnaissent que la participation à des essais cliniques permettait d'augmenter les honoraires des investigateurs (2500 à 5000 F par patient en moyenne).

A la question ; « classez par ordre d'intérêt décroissant vos critères de sélection de l'essai clinique : intérêt thérapeutique, notoriété du laboratoire, contrat financier, publications ultérieures, il faut noter qu'il y a quand même 2 investigateurs sur 17 qui ont reconnu qu'ils mettaient en premier choix le critère de contrat financier. Une question portant sur les bénéfices escomptés par la participation à un essai clinique, 2 investigateurs sur 11 ont mis en avant le critère de perception d'honoraires. En ce qui concerne les médecins de ville, il faut savoir qu'aucun des 17 médecins interrogés n'accepte de réaliser un essai clinique non rémunéré.

Dans une enquête de C. Goubier et coll (18), 10% des pharmaciens hospitaliers interrogés quant aux motivations pour appliquer la loi Huriet-Sérusclat retiennent la possibilité d'un financement comme critère de sélection...

Rappelons que la loi Huriet-Sérusclat impose une déclaration des conventions passées entre promoteurs et investigateurs à l'Ordre des Médecins (12).

#### **4/ Le pharmacien hospitalier après la loi Huriet-Sérusclat**

Le rôle du pharmacien hospitalier a été longuement détaillé par S. Ellia-Foeillet (43). Nous retiendrons et rappellerons essentiellement les rôles de détention et dispensation des médicaments,

et de transparence et régularité.

#### **a/ détention et dispensation**

Comme le rappelle S. Elia-Foeillet (43) dans sa thèse, la loi Huriet-Sérusclat prévoit des dispositions particulières qui concernent le service de pharmacie hospitalière et le pharmacien praticien responsable. Par ailleurs le pharmacien est le gestionnaire du médicament dans l'hôpital. A ce titre, sa participation à l'essai contribue à une normalisation et une orthodoxie économiques des études qui étaient réalisées jusqu'alors dans des conditions souvent discutables, mettant à contribution la collectivité hospitalière : rôle de transparence et de régularité.

Parmi des articles législatifs et réglementaires constitutifs de la loi 92 (44), retenons :

l'article L-595-6 du CSP, ainsi rédigé :

«Le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé ou d'un établissement médico-social dans lequel sont traités des malades doit être préalablement informé par les promoteurs d'essais ou d'expérimentations envisagés sur des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L.512 ou sur des matériels médicaux stériles ou sur des préparations hospitalières.

Ceux-ci sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement.

Par ailleurs, les pharmaciens des établissements de santé sont autorisés, le cas échéant, à réaliser, selon la pharmacopée, les préparations rendues nécessaires par ces expérimentations ou essais. »

Cet article de loi définit clairement l'obligation de détention et de dispensation des médicaments que doit remplir le pharmacien hospitalier. Il implique également que le pharmacien ne remplira son rôle qu'après avoir été informé au préalable par le promoteur. Le pharmacien doit donc avoir eu en sa possession un certain nombre d'éléments qui lui permettent d'assurer une intervention de qualité dans le circuit des essais cliniques. Il apparait aussi clairement que détention et dispensation concernent tous les produits de l'étude : vérum, placebos, médicaments de référence, médicaments constituant les traitements associés, matériels...Enfin, le pharmacien ne pourra refuser d'accueillir une étude ayant eu avis favorable du CCPPRB au sein de son établissement, il

ne devra pas «choisir» tel ou tel essai et refuser de s'occuper de tel ou tel autre, quelles qu'en soient les raisons. **Par contre il pourra contester le protocole par rapport à la responsabilité qu'il engage au moment de la dispensation.**

Notons qu'il n'est pas question d'approvisionnement dans cet article, donc il n'est pas question d'un rôle de gestion du pharmacien dans les essais cliniques. Mais précisons que le réapprovisionnement est bien souvent laissé aux soins de la pharmacie.

Article R-5124-1 du CSP:

«Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement, public ou privé, titulaire d'une licence de pharmacie, le promoteur communique préalablement au pharmacien de l'établissement, pour information :

- 1 le titre et l'objectif de l'essai;
- 2 a/ pour un médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2. de l'article R-5122;  
b/ pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3. de l'article R-5122;  
c/ pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4. de l'article R-5122;
- 3 la synthèse des prérequis mentionnée à l'article R-2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse;
- 4 les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés;
- 5 l'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement;
- 6 la date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci.»

Ainsi le pharmacien peut-il prendre connaissance, et ce de manière approfondie, de l'étude clinique qui est proposée par le promoteur. En tant que spécialiste du médicament, il pourra ainsi remplir totalement son rôle et contribuer à la qualité de la réalisation de l'essai. En effet, son habitude à réceptionner les médicaments, à contrôler les numéros de lots et les dates de péremption, à assurer une continuité dans les traitements en évitant les ruptures de stock, fait du pharmacien un acteur incontournable dans le déroulement des essais cliniques.

Rappelons que l'article R.5122 du CSP, qui est cité ci-dessus dans l'article R.5124-1 du CSP, est ainsi rédigé :

Article R.5122 du CSP :

Le promoteur communique aux investigateurs d'essais cliniques :

1. titre et objectifs de l'essai demandé,
  2. Pour le médicament soumis à l'essais :
    - a) sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;
    - b) sa forme pharmaceutique ;
    - c) sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
    - d) son ou ses numéros de lot ;
    - e) sa date de péremption ;
  3. Pour un médicament de référence :
    - a) sa dénomination spéciale ou scientifique ;
    - b) sa forme pharmaceutique ;
    - c) sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
    - d) son ou ses numéros de lot ;
    - e) sa date de péremption ;
  4. Pour un placebo :
    - a) sa forme pharmaceutique ;
    - b) sa composition, ;
    - c) son ou ses numéros de lot ;
    - d) sa date de péremption ;
  5. Les informations qui seront données, en application de l'article L. 209-9, aux personnes sollicitées de se prêter à l'essai et les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;
  6. Une copie de l'attestation d'assurance ;
  7. Le cas échéant, la période d'exclusion mentionnée à l'article L.209-17 ;
  8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L.209-12, si l'investigateur n'en dispose pas déjà ;
  9. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R.2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;
  10. Le protocole de l'essai clinique ;
  11. Les références des autorisations de mise sur le marché éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ;
  12. L'identité des autres investigateurs qui participent au même essai clinique et les lieux où ils conduisent leurs travaux ;
- Les investigateurs peuvent demander au promoteur tout document ou essai complémentaire, s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les informations fournies.

**b/ analyse des protocoles**

Le protocole d'une recherche biomédicale est étudié par un CCPPRB. En cas d'avis favorable, il est vrai que **le pharmacien hospitalier ne peut pas, au vu de l'article R-5124-1 du CSP, le contester (le seul pharmacien pouvant le contester est celui siégeant au CCPPRB)**. Mais il nous apparaît fondamental que le pharmacien hospitalier qui va dispenser les produits de l'étude contribue à l'assurance de qualité par l'information apportée sur le médicament. Il peut mener à bien ce rôle en étudiant le protocole, la brochure investigateur, les dossiers médicaments et les bulletins d'analyse des produits de l'étude.

C'est sous le nom d'activités administratives du pharmacien hospitalier que S. Elia-Foeillet (43) et J. Dangoumau (45) définissent ces activités du pharmacien hospitalier.

Le pharmacien hospitalier se doit d'analyser les prérequis à l'étude, regroupés dans la «brochure investigateur». Le pharmacien est apte à juger ce document, et à transposer les résultats trouvés chez l'animal à l'homme. Une première opinion peut émerger de cette analyse.

La deuxième étape de cette démarche critique est l'analyse du protocole d'essai. Cette étape peut être bénéfique pour le pharmacien, le promoteur et le patient. En effet, le promoteur (dans le cas où il n'est pas hospitalier) peut, de par sa méconnaissance du système hospitalier, mettre en place un protocole dont certains points sont incompatibles avec l'organisation hospitalière. Le pharmacien, de par son expérience en matière d'essais, peut donner à ce niveau bon nombre de conseils sur la faisabilité d'un protocole, permettant ainsi de pallier certains problèmes non envisagés par le promoteur lors de la conception du protocole.

La lecture du protocole avant la mise en place d'un essai peut permettre au pharmacien hospitalier de relever parfois des imprécisions. C. Guérin et coll. (46) à plusieurs reprises ont dû faire apporter des précisions quant au choix d'une solution de perfusion à utiliser ou sur celui d'un solvant de dilution, ou encore le type de matériel nécessaire à l'administration d'un médicament (quand une interaction contenant-contenu est à redouter). Dans un autre protocole, ils sont intervenus pour faire spécifier le temps minimum séparant l'injection intravésicale d'un produit, de la première miction permise. Enfin, ils ont souligné dans un essai contre un  $\alpha$ -bloquant connu pour le «syndrome du premier comprimé», l'absence de recommandation de prise en position couchée.

Par ailleurs, leur intervention dans la gestion des essais cliniques a permis de déceler des semainiers mal étiquetés, de signaler à temps des ruptures de stocks, d'assurer le suivi des dates de

péremption...

Ces exemples illustrent parfaitement la qualité et l'importance d'une intervention pharmaceutique préalable à un essai.

Au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, nous avons décidé, dès la réception d'un protocole, de l'analyser. Trois personnes (deux internes responsables des essais cliniques et le pharmacien chef de service) le lisent tour à tour, et une discussion critique s'ensuit, au cours de laquelle chacun émet son opinion, ses remarques, ses critiques. Il peut être décidé de demander des compléments d'information au promoteur, aux investigateurs...qui nous sont communiqués ou pas...(rien ne les y oblige)

Nous pouvons également leur faire part de nos remarques et critiques, ne serait-ce que pour leur rappeler que les pharmaciens hospitaliers lisent et adoptent une attitude critique face aux protocoles dans lesquels ils s'impliquent.

#### **c/ dépistage des essais «officieux»**

Un dernier rôle du pharmacien qui est abordé dans ce chapitre concerne une toute petite phrase du chapitre XIII du guide des textes législatifs et réglementaires tome II (9), qui s'adresse aux pharmaciens intervenant dans les établissements sanitaires et sociaux. Cette phrase fait savoir que **«l'intervention du pharmacien a notamment pour intérêt d'éviter les essais «officieux» pouvant occasionner des dépenses hospitalières injustifiées»**.

Le pharmacien hospitalier, après l'analyse du protocole et suite à la visite de l'Attaché de Recherche Clinique, est renseigné quant à la fourniture des produits par le promoteur. A lui de juger alors si les dispositions financières sont conformes à celles prévues par la loi Huriet-Sérusclat, et d'en référer à qui de droit si tel n'est pas le cas. La question qui se pose immédiatement est : **à qui et comment le signaler, car cela n'est pas prévu par la loi ?**

Dans la suite du travail nous verrons des exemples où ces dispositions n'étaient pas toujours suivies par les promoteurs. Nous verrons aussi des moyens qui permettent de les contourner...

### **III PERSPECTIVES ET BUTS DU TRAVAIL**

La loi Huriot-Sérusclat donne un certain nombre d'obligations financières aux promoteurs. Ces obligations doivent être tenues sous peine pour le promoteur d'être «hors-la-loi».

La mise en application de ces obligations est-elle réellement effective au cours des essais cliniques? Dans le cas contraire, quelles en sont les conséquences financières?, est-il prévu des sanctions à l'encontre du promoteur qui aurait fraudé ou feinté, que ce soit de manière volontaire ou pas?

Dans la suite de ce travail nous allons commenter différentes situations au travers d'une analyse sur une année des essais cliniques qui se sont mis en place à la pharmacie Albert Michallon du centre hospitalier universitaire de Grenoble.

## **MATERIELS ET METHODES**

## **I OBJECTIFS**

Les dispositions financières prévues par la loi Huriet-Sérusclat n'étant pas toujours suivies comme il se doit par les promoteurs, une partie de l'argent public sert donc à financer partiellement certains essais cliniques. Il est intéressant d'essayer d'évaluer, sur une période donnée, la somme que cette entorse à la loi peut représenter.

## **II MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES**

### **1/ Réalisation d'une fiche relevant différents items pour chaque essai (annexe 10)**

Chaque étude clinique a fait l'objet d'une lecture attentive au cours de laquelle il a été procédé à un recueil de données dont les items sont les suivants :

- a/ Type d'essai et objectifs
- b/ Nombre de patients
- c/ Promoteur
- d/ Fourniture des produits
- e/ Schéma thérapeutique
- f/ Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat
- g/ Commentaires et réflexions

#### **a/ Type d'essai et objectifs**

On entend par type d'essai, la phase clinique qui fait l'objet de la recherche (I, IIa, IIb, III, IV), (Annexe3).

Recenser les objectifs de l'essai permet d'avoir une idée du degré novateur de l'étude. En effet, tester l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle molécule est un objectif beaucoup plus fort qu'un essai «promotionnel» consistant à donner des habitudes de prescription en règle générale.

**b/ Nombre de patients**

A chaque étude clinique les lois statistiques imposent l'inclusion d'un certain nombre de patients, en relation avec les objectifs recherchés. Un nombre global est ainsi défini, qu'il faut ensuite répartir sur le nombre des centres participant à l'étude, en fonction des motivations des différents investigateurs, des potentialités d'inclusion, du plateau technique disponible...

Le recueil de cette donnée permettra ultérieurement d'évaluer le coût d'un essai clinique. Il suffira pour cela de multiplier le coût d'un traitement par le nombre de patients à inclure.

**c/ Promoteur**

Cette rubrique a pour but, à travers la lecture du protocole d'étude, de noter l'identité juridique du promoteur de l'essai, afin de connaître ceux qui ne remplissent pas en totalité leurs devoirs.

**d/ Fourniture des produits**

Cet item permet de savoir qui paye les produits de l'étude. Est-ce le promoteur comme le prévoit la loi? Ou bien est-ce l'Hôpital public comme ne le prévoit pas la loi?

**e/ Schéma thérapeutique**

Le schéma thérapeutique permet de connaître la quantité de produits à utiliser, afin d'évaluer le prix de revient en médicaments et fournitures de l'essai.

**f/ Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat**

Cette rubrique permet de recenser les essais cliniques qui ne sont pas en conformité avec la loi Huriet-Sérusclat, au niveau des dispositions financières.

**g/ Commentaires et réflexions**

Cette rubrique permet d'exposer rapidement et essentiellement des critiques pouvant être faites à propos de l'essai, de les comparer à d'autres essais...

Les essais les plus sujets à discussion, voire à polémique, font l'objet d'un chapitre entier dans la discussion de cette thèse.



F : Fédération (de médecine)

G : Groupes d'études (de médecine)

X : Autres (Agence, Institution...)

Les chiffres suivant la lettre serviront à différencier les promoteurs entre eux.

#### Colonne «fourniture des produits»

La lettre P symbolise le terme promoteur : c'est ce dernier qui fournit tous les produits de l'étude

La lettre H symbolise le terme Hôpital : c'est l'hôpital qui fournit tous les produits de l'étude.

La lettre T symbolise le terme Tiers : c'est un tiers qui fournit tous les produits de l'étude.

Identification du Tiers : lettre entre parenthèses à la suite du T :

L : le tiers est un laboratoire pharmaceutique

H : le tiers est un hôpital public

AS : le tiers est l'Assurance Maladie (dispensation en officine)

Des combinaisons sont possibles et sont symbolisées par le signe «+» entre deux lettres.

#### Colonne «conformité avec les dispositions financières de la loi Huriet-Sérusclat»

La lettre O signifie que l'essai est réglementaire par rapport aux dispositions financières prévues par la loi Huriet-Sérusclat.

La lettre N signifie que l'essai n'est pas réglementaire par rapport à ces dispositions.

### **III DUREE DE RECUEIL DES DONNEES**

L'analyse des essais cliniques porte sur une période de un an, du premier Mai 1996 au 30 Avril 1997. Au cours de cette année, 73 essais cliniques ont été mis en place ou en attente de mise en place à la pharmacie de l'Hôpital Albert Michallon de Grenoble.

### **IV ESTIMATION DES COÛTS**

Afin d'évaluer au mieux les coûts engendrés par certains essais cliniques, il est nécessaire de

connaître les paramètres concernant la dose totale de médicament à administrer au patient, le prix de ce ou ces médicaments, et enfin le nombre de patients prévus.

### **1/ Prévisions d'inclusion figurant dans les protocoles**

Chaque essai clinique définit, à l'aide de moyens et de règles statistiques, le nombre de patients à inclure dans l'étude pour pouvoir exploiter correctement les résultats. La totalité des patients à inclure est ensuite répartie sur les différents centres investigateurs en fonction du potentiel d'inclusion de chacun d'eux. Nous avons donc repris le nombre de patients prévus dans les protocoles pour estimer le nombre de traitement à dispenser, et donc le coût lié à ce nombre de patients.

### **2/ Prix des médicaments 1997**

Chaque année les appels d'offre et les marchés négociés permettent aux hôpitaux de dresser une liste de prix des médicaments contrairement aux produits vignetés vendus en officine, les prix des médicaments peuvent ainsi varier d'un hôpital à l'autre, ils ne sont pas fixes. Nous avons utilisé les prix en cours au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble suite aux marchés de 1997 pour réaliser nos estimations.

### **3/ Durée des traitements**

Certains essais prévoient des traitements dont la durée peut varier en fonction de l'état clinique du patient. Dans ce cas l'estimation d'un traitement est réalisée par rapport à la moyenne de durée de ce traitement.

### **4/ Données anthropométriques**

Préalablement aux analyses des différents essais que nous qualifions de contestables, et à l'estimation des surcoûts qu'ils engendrent, nous rappelons dans ce chapitre les données anthropométriques qui permettent de calculer les posologies de certains médicaments.

**a/ Poids**

Certaines posologies sont définies par rapport au poids corporel du patient. Les estimations des coûts de traitement dans ces cas-là sont calculées par rapport à un poids moyen. Ce poids moyen (Pmoyen) est différent chez l'homme et la femme (47) :

$$P_{\text{moyen}} = (P_{\text{moyen homme}} + P_{\text{moyen femme}})/2$$

$$P_{\text{moyen}} = (64+54)/2$$

$$P_{\text{moyen}} = 59 \text{ kg}$$

Le poids moyen tous sexes confondus utilisé dans les calculs qui suivront est de **59 kg**.

**b/ Taille**

La taille entre dans le calcul de posologies quand les doses à administrer sont définies par rapport à une surface corporelle. La taille moyenne (Tmoyenne) en mètres est différente chez l'homme et la femme (47) :

$$T_{\text{moyenne}} = (T_{\text{moyenne homme}} + T_{\text{moyenne femme}})/2$$

$$T_{\text{moyenne}} = (1,75 + 1,63)/2$$

$$T_{\text{moyenne}} = 1,69 \text{ m}$$

La valeur de la taille moyenne utilisée dans les calculs qui suivront est de **1,69 mètres**.

**c/ Surface corporelle**

La surface corporelle est un paramètre largement utilisé pour calculer des posologies. Ce paramètre caractérisant un patient dépend de deux autres paramètres qui sont ceux définis précédemment : poids et taille. La surface corporelle moyenne d'un homme est de 1,78 m<sup>2</sup>, et celle de la femme est de 1,57 m<sup>2</sup> (47).

La surface corporelle moyenne (SCmoyenne) est donc :

$$SC_{\text{moyenne}} = (SC_{\text{moyenne homme}} + SC_{\text{moyenne femme}})/2$$

$$SC_{moyenne} = (1,78 + 1,57)/2$$

$$SC_{moyenne} = 1,675m^2$$

Ainsi la surface corporelle moyenne utilisée dans les calculs qui suivront est de **1,675m<sup>2</sup>**.

# **RESULTATS**

### **1/ Nombre d'essais cliniques mis en place**

73 essais cliniques ont été mis en place sur la période d'étude définie.

### **2/ Tableau récapitulatif**

Ce tableau correspond au tableau 1 présenté dans la partie Matériels et Méthodes. Il figure dans la partie Tableaux.

### **3/ Les différentes phases des essais cliniques**

Il est intéressant d'avoir une idée de la répartition des différentes phases cliniques dans les 73 essais concernés.

Phase de développement clinique	Nombre d'essais
II	15
III	27
IV	11
Non mentionné dans le protocole	18
Pas de phase (humanitaire)	2

D'après ce tableau on peut se rendre compte que dans près d'un quart des protocoles le type de phase n'est pas mentionné, alors que d'après l'article R-5124-1 du CSP, ce renseignement devrait y figurer. Notons que la majorité des recherches concernent des phases III (tolérance et efficacité). Les quelques phases IV seront commentées dans la discussion.

**4/ Etude des promoteurs**

Type de promoteur	Nombre de promoteurs différents	Nombre d'essais
Laboratoire pharmaceutique	34	56
Association (de médecine)	3	3
Hôpital public	6	6
Fédération (de médecine)	1	2
Groupe d'études (de médecine)	3	3
Agence nationale	1	3
<b>TOTAL</b>	<b>48</b>	<b>73</b>

Ce tableau récapitulatif nous montre que sur l'année d'étude, 48 promoteurs différents ont proposé un ou plusieurs essais cliniques (en moyenne 1,5) au CHU de Grenoble. Pour comparaison, on peut voir que le nombre de laboratoires ayant été promoteurs d'un ou plusieurs essais cliniques durant la période d'étude est de 34. Ces différents promoteurs ont été à l'origine de 56 essais, soit une moyenne de 1,65 essai par laboratoire.

Tous les promoteurs ont contracté une assurance en leur identité juridique.

**5/ Fourniture des produits de l'essai**

Fourniture par le promoteur de :	Nombre d'essais
tous les produits de l'étude	56
une partie des produits de l'étude	16
aucun produit de l'étude	1

Dans certains essais, un tiers a fourni tout ou partie des produits de l'étude. Nous avons identifié ces tiers :

Tiers	Nombre d'essais concernés
Hôpital	15
Laboratoire pharmaceutique	11
Assurance Maladie	2

Le total est supérieur à 16 car 9 essais faisaient intervenir en tant que tiers fournissant les produits, à la fois un hôpital et un laboratoire pharmaceutique.

#### **6/ Les essais conformes ou non aux dispositions financières de la loi Huriet-Sérusclat**

L'analyse des 73 essais a permis de réaliser le tableau suivant :

Accord avec la loi Huriet-Sérusclat	Nombre d'essais
oui	56
non	17

Nous comprenons que l'essentiel de la discussion va s'orienter sur les problèmes liés à la fourniture des produits qui parfois n'a pas lieu et engage des surcoûts pour les hôpitaux.

# TABLEAUX

Tableau 1

N°ESSAI	PHASE	NOMBRE DE PATIENTS PREVUS	PROMOTEUR	FOURNITURE DES PRODUITS	CONFORMITE AVEC LES DISPOSITIONS FINANCIERES DE LA LOI HURIET-SERUSCLAT
1	III	500	L1	P	O
2	?	200	L2	P	O
3	III	2000	L3	P+T(H)	N
4	?	40	G1	T (L)	O
5	III	168	L4	P	O
6	II	14 à 25	F1	T(L+H)	N
7	?	450	L5	P	O
8	II	120	X1	P	O
9	III	325	A2	T(L+H)	N
10	pas de phase	humanitaire : non prévu	L6	P	O
11	?	400	L1	P	O
12	?	300	H4	P	O
13	III	390	L7	P	O
14	II	240	L8	P	O
15	III	264	L3	P	O
16	pas de phase	humanitaire : non prévu	L9	P	O
17	III	100	L6	P	O
18	?	35 à 70	L10	P	O
19	?	15 à 30	L34	P	O
20	II	25 à 50	L11	P	O
21	III	390	A3	T(L+H)	N
22	IV	150	L12	P+T(SS)	N
23	III	160	L13	P+T(SS)	N
24	II	3000	L3	P	O
25	III	350	G2	T(L+H)	N
26	IV		L14	P	O
27	?	506	L5	P	O
28	IV	220	L14	P	O
29	II	32	L15	P	O
30	?	100	L16	P	O
31	II	40	L17	P	O
32	III	200	L6	P	O
33	III	375	L1	P	O
34	II	50	L4	P+T(H)	N
35	III	150	H3	T(L+H)	N
36	?	80	L18	P	O
37	III	224	L19	P	O
38	II	14 106	L20	P	O
39	III	490	L12	P	O
40	III	520	L21	P	O
41	?	6500	L6	P	O
42	?	850	L22	P	O
43	IV	316	L23	P	O
44	IV	60	L24	P	O
45	II	60	L25	P+T(H)	N
46	III	90	X1	P	O

47	IV	360	L26	P	O
48	III	250	H6	T(L+H)	N
49	II	100	L27	P	O
50	III	560	L28	P	O
51	?	100	L14	P	O
52	III	200	L3	P	O
53	III	60	L29	P	O
54	II	98	H1	T(L+H)	N
55	?	70	L23	P	O
56	II	28	L15	P	O
57	IV	255	L3	P	O
58	?	410	L5	P	O
59	III	200	L30	P	O
60	?	50	X1	P	O
61	IV	500	L31	P	O
62	III	446	L32	P	O
63	III	120	L33	P	O
64	II	45	A1	T(H)	N
65	II	40	H2	T(L+H)	N
66	III	19 à 94	F1	T(H)	N
67	?	32	L22	P	O
68	IV	450	L19	P	O
69	III	1000	L6	P	O
70	IV	160	L29	P	O
71	IV	100	L22	P	O
72	III	300	G3	T(L+H)	N
73	?	1200	H5	T(H+L)	N

**Signification des symboles :**

- L : laboratoire pharmaceutique  
A : association de médecine  
H : hôpital public  
F : fédération de médecine  
G : groupe d'études de médecine  
X : agence, institution  
T : tiers  
( ) : identification du tiers  
SS : Sécurité Sociale  
? : phase non précisée par le protocole

## **DISCUSSION**

## I CONFORMITE AVEC LA LOI HURIET

Nous avons vu qu'un bon nombre d'essais cliniques n'étaient pas en conformité avec la loi du 20.12.88. La proportion de ces essais est montrée sur la figure 1. La tendance actuelle dans les hôpitaux est plutôt orientée sur la qualité du travail, les stratégies hospitalières en matière d'économie et le développement de l'assurance de la qualité des soins et de la prise en charge du malade. Paradoxalement, on se rend compte qu'en matière d'essais cliniques, nous sommes en présence de certaines lacunes. Sans contester la qualité des protocoles d'étude, c'est tout simplement la loi qui n'est pas appliquée.



Figure 1

Les différents types de non-conformité :

Les non conformités que nous avons pu déceler se placent à différents niveaux, et surtout dans des proportions différentes. La société actuelle étant basée sur l'argent, le lecteur n'aura pas de mal à comprendre que la non conformité la plus fréquemment rencontrée est relative aux dispositions financières. A un degré bien moindre, c'est la mise en place et l'information pharmacien qui sont mises en cause.

## II ROLE D'UN CENTRE HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE

Avant toute analyse, essayons de situer la place d'un centre hospitalier promoteur au sein de la recherche biomédicale.

Un centre hospitalier a, parmi ses nombreux rôles, celui de promouvoir la recherche. Ainsi des subventions peuvent être allouées à la recherche clinique; leur montant dépend de la politique de l'établissement en matière de recherche clinique. Il n'y a en tout état de cause aucun article de la loi Hospitalière obligeant un établissement à promouvoir la recherche clinique. Il n'y en a pas non plus concernant les modalités de prise en charge administrative et financière de cette recherche.

A travers l'exemple du CHU de Grenoble, nous allons montrer le rôle de l'établissement dans la promotion de la recherche clinique.

Tout essai clinique se déroulant au CHU de Grenoble fait l'objet d'une étude préalable par l'administration de l'hôpital. Cette étude porte sur la prévision du nombre d'inclusions et sur l'évaluation des surcoûts liés à l'étude. Ces renseignements sont fournis par l'investigateur.

Pour chaque inclusion prévue, un forfait par patient est facturé. Au-delà de 10 patients, ce forfait est invariable.

L'évaluation des surcoûts est plus complexe quant à elle. L'administration fait alors appel aux compétences et à l'expérience de l'investigateur, qui fournit les éléments permettant d'évaluer ce que va coûter l'essai à l'hôpital. Ainsi va-t-il fournir les prévisions en termes de consultations, examens (biologiques, radiologiques...) etc... Quand l'administration a toutes ces informations, elle rédige un document portant le nom de « convention », document qui est présenté pour signature au promoteur de l'essai clinique. Cette convention précise les clauses financières concernant le forfait et l'évaluation du surcoût. Quand l'essai est terminé, une réévaluation du montant est réalisée par rapport aux prévisions.

Donc pour chaque essai une somme est versée par le promoteur au CHU. Cet argent est réparti par la suite sur 3 pôles de dépenses : la pharmacie (sous la forme de 3 vacations hebdomadaires pour la gestion des essais cliniques), l'administration (gestion des dossiers) et la commission de la recherche clinique.

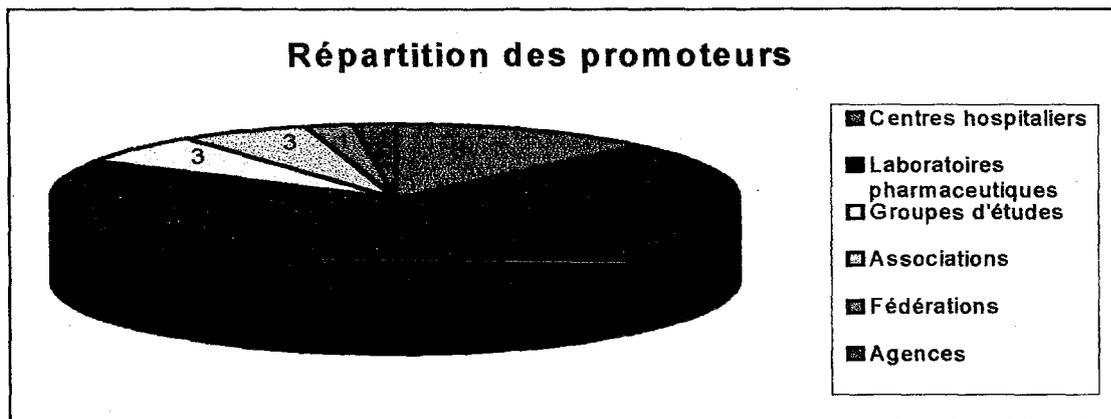
Par ailleurs le corps médical hospitalier élabore ce que l'on a coutûme d'appeler des projets de recherche clinique hospitalière. Ces projets sont en fait des dossiers de recherche qui prévoient une recherche clinique au sein de l'établissement. Ils sont examinés par une commission dont le rôle est de retenir ceux d'entre eux qui sont les plus pertinents et les plus intéressants. Les projets choisis se verront alors attribuer un soutien financier issu des conventions précédemment citées.

### III LES DIFFERENTES SITUATIONS CONTESTABLES . EXEMPLES

L'analyse des résultats obtenus permet de dégager une liste de situations que nous qualifierons de « contestables ». En effet nous avons vu que sur 73 essais recensés pendant la période d'étude, 17 ne sont pas conformes à la loi sur le plan des dispositions financières.

Nous allons donc voir tour à tour ces situations contestables, étayées par des exemples, et nous dresserons pour chaque exemple le surcoût en médicaments lié à la réalisation de l'essai. Ces surcoûts sont estimés à l'aide :

- des prévisions d'inclusion figurant dans les protocoles
- des prix des médicaments 1997 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble
- des données anthropométriques exposées au paragraphe matériels et méthodes



#### 1/ Essais dont le promoteur est un Centre Hospitalier

Dans l'étude que nous avons réalisée, sur 48 promoteurs différents ayant été à l'initiative d'une recherche biomédicale au CHU de Grenoble, 6 étaient des centres hospitaliers.

Chacun de ces hôpitaux a été à l'initiative d'un seul essai clinique.

Cinq de ces essais n'étaient pas en conformité avec la loi Huriet-Sérusclat sur le plan des dispositions financières.

Voyons dans le détail ces différents essais qui sont à l'origine d'un surcoût.

**a/ Essai n°54**Type d'essai et objectif

Cet essai est un essai de phase II non randomisé évaluant l'administration, chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), d'une molécule (molécule A) sans AMM en France, associée à une molécule déjà commercialisée en France (molécule ) et ayant un grand nombre d'indications.

Cet essai ne compare pas l'association à un traitement de référence, mais a pour objectif principal de « déterminer si l'administration de la molécule A associée à la molécule  peut induire et maintenir une réponse hématologique et induire des réponses cytogénétiques chez des patients atteints de LMC. »

Nombre de patients

98 patients doivent être inclus dans cet essai, répartis sur 16 centres.

Promoteur

Le promoteur de cet essai clinique est un centre hospitalier universitaire.

Schéma thérapeutique

La molécule A est administrée 14 jours consécutifs sur 28 (28 jours = 1 cycle), pendant 12 cycles.

La molécule  est administrée quotidiennement pendant 12 cycles.

Fourniture des produits

La molécule A est fournie « à titre gracieux » par le laboratoire qui la développe en Europe.

La molécule  est commercialisée par ce même laboratoire et n'est pas fournie. Elle est achetée par les différents centres hospitaliers participant à l'étude.

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Si l'on se réfère à la loi Huriet-Sérusclat, le promoteur est tenu de fournir tous les produits de l'étude. Le CHU promoteur ne peut évidemment pas financer la totalité des produits de l'essai. Ainsi la fourniture des produits est à la charge de chaque centre participant à l'étude.

Commentaires et réflexions soulevés par l'analyse du protocole et des modalités de réalisation de l'essai

\* tout d'abord rappelons que l'essai de phase II est un essai dans lequel on étudie la pharmacodynamie, on parfait les connaissances en pharmacocinétique, on détermine la posologie de traitement et on met en évidence une efficacité thérapeutique (43).

\* l'essai porte sur la mise en oeuvre d'une recherche à propos d'une association de molécules. Si cette association se révèle être concluante en terme d'efficacité et en terme de tolérance, elle devrait aboutir à une nouvelle approche thérapeutique de la LMC en phase chronique. Une AMM concernant cette association devrait même en découler.

\* Le fait qu'un CHU se soit porté promoteur d'une étude clinique est tout à fait appréciable, cela démontre la dynamique des services et la volonté de développer les connaissances. Mais manifestement, il y a obligation pour le CHU de se mettre automatiquement « hors-la-loi » par rapport à la législation en vigueur.

Il y a lieu d'être vigilant et de veiller à ce que ce genre de situation se reproduise le moins souvent possible, car qu'y a-t-il de plus attirant pour un laboratoire pharmaceutique que de voir utiliser dans un essai clinique et de vendre à cet effet un ou plusieurs produits qu'il commercialise, et de bénéficier par la suite des résultats de ce même essai?

L'hypothèse d'un « promoteur déguisé » n'est pas non plus à exclure...

Coût pour l'argent public

Molécule	Coût pour 1 patient	Coût pour 98 patients
A	0	0
B	144 247,39	14 136 244,00
<b>TOTAL</b>	<b>144 247,39</b>	<b>14 136 244,00</b>

**b/ Essai n°65**Type d'essai et objectifs de l'étude

C'est un essai de phase II qui vise à évaluer l'effet antitumoral d'une molécule (C) seule et en association à une seconde molécule (D) au cours d'un certain type d'hémopathie en rechute ou réfractaire.

Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 40 patients dans cet essai, répartis sur 6 centres.

Promoteur de l'étude

Le promoteur de cette étude est un CHU, étude initiée par un service de l'hôpital.

Fourniture des produits

Le produit C est fourni par le laboratoire

Le produit D est fourni par chaque hôpital

A noter que les 2 produits sont commercialisés par le même laboratoire...

Schéma thérapeutique

Produit C : 45mg/m<sup>2</sup>/j, 1 semaine sur 2, pendant 3 mois

Si rémission complète, poursuite du traitement selon le même schéma thérapeutique, sinon association de la molécule D :

âge < 70 ans : 4,5 MUI 3x/semaine, pendant 3 mois

âge > 70 ans et < 75 ans : 3 MUI 3x/semaine, pendant 3 mois

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Le promoteur ne fournit pas le produit D aux autres centres, ce qui n'est pas en accord avec la loi Huriet-Sérusclat.

A ce jour la pharmacie n'est pas encore censée savoir que cet essai a lieu, et n'a toujours pas en sa possession les documents réglementaires prévus par la loi. L'essai a pourtant débuté...

### Commentaires et réflexions

Il faut à tout prix signaler que quelques mois auparavant un essai similaire réalisé dans une pathologie de forme très proche de celle de cet essai, mais différant dans la durée des traitements et de l'intitulé, avait été mis en place par le laboratoire. Le laboratoire fournissait alors les 2 produits. Ce changement subit du promoteur est fort surprenant et nous laisse perplexe (voir chapitre IV).

Notons également que le promoteur reconnaît dans son synopsis que les produits à l'essai sont bien les produits C et D.

### Coût de l'essai pour l'argent public

L'utilisation du produit D dépend de la réponse préalable au traitement par le produit C seul. Dans le meilleur des cas, ce produit D ne sera utilisé par aucun des patients. Dans le moins bon des cas il sera utilisé par tous les patients, soit 40 au total. Dans ce dernier cas de figure, la posologie est fonction de l'âge.

Age du patient	Traitement pour 1 patient	Traitement pour 40 patients
<70 ans	7 167,60	286 704,00
>70 ans	4 796,64	191 865,60
Moyenne	5 982,12	239 284,8

### **c/ Essai n°35**

#### Type d'essai et objectifs de l'étude

C'est un essai de phase III, randomisé, multicentrique, ouvert, comparatif, et dont l'objectif est de comparer l'association de 2 molécules (E et ~~6~~) versus 1 seule, dans le traitement des fibroses extensives et des cirrhoses post-hépatitiques C.

#### Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 150 patients sur l'ensemble du territoire français, répartis sur 30 centres.

#### Promoteur de l'étude

C'est un centre hospitalier qui est promoteur de l'essai.

### Fourniture des produits

La molécule E est « gracieusement » fournie par le laboratoire pharmaceutique qui la développe, et redistribuée aux différents centres par la pharmacie de l'hôpital promoteur.

La molécule  est à la charge des différents hôpitaux participant à l'étude. Elle est commercialisée par le même laboratoire.

### Schéma thérapeutique

Deux bras parallèles sont prévus.

Le bras A recevra :

molécule E : 1200mg/j pendant 6 mois

molécule  : 3MU 3x/semaine pendant 12 mois

Le bras B recevra :

molécule  : 3MU 3x/semaine pendant 12 mois.

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

La loi Huriet-Sérusclat prévoyant la fourniture de tous les produits de l'étude par le promoteur, il est évident que l'hôpital qui s'est porté promoteur dans cette étude n'a pas les moyens financiers de subvenir aux dépenses engendrées par le déroulement de l'essai. Cet hôpital se repose donc sur les budgets des différents hôpitaux pour financer l'étude, ce qui est tout à fait en désaccord avec la loi Huriet-Sérusclat.

### Commentaires et réflexions

Le dynamisme de la recherche dans les hôpitaux peut se refléter dans ce genre de démarche, et ceci n'est aucunement contestable, mais il est nécessaire de se mettre en conformité avec nos lois, et de laisser au promoteur vrai l'initiative administrative de la recherche, d'autant plus que nous retrouvons ici la même situation que dans l'essai n°54, à savoir que l'essai va permettre au laboratoire de vendre la molécule  pendant toute la durée de l'étude, et d'exploiter les résultats à son issue, avec possibilité d'en tirer des retombées financières si l'association est efficace et tolérée par les patients.

Signalons par ailleurs que d'une part la molécule  chez un patient n'en ayant jamais reçu (critère d'exclusion) doit être obligatoirement prise en officine et non pas en hôpital, et d'autre

part cette même molécule n'a pas l'AMM dans les phases cirrhotiques. Voici 2 raisons supplémentaires qui obligent le promoteur à fournir tous les produits de l'essai.

Par ailleurs, le pharmacien qui est obligé d'accepter une prescription hors AMM à travers un essai clinique approuvé par un CCPPRB, devient-il responsable ? Peut-il refuser la dispensation ou l'essai?

(Enfin, faisons remarquer que le laboratoire impliqué dans cet essai est le même que celui de l'essai n°54...)

#### Coût de l'essai pour l'argent public

	Groupe A	Groupe B	Total essai
Coût pour 1 patient	20 785,44	20 785,44	
Coût pour 75 patients	1 558 908,00	1 558 908,00	3 117 816,00

#### **d/ Essai n°73**

##### Type d'essai et objectifs de l'étude

Cet essai consiste à comparer le traitement par thrombolyse pré-hospitalière administrée par le SAMU et l'angioplastie primaire dans les 6 premières heures d'un infarctus du myocarde.

##### Nombre de patients

1200 patients doivent être inclus dans cet essai, répartis sur 27 centres.

##### Promoteur de l'étude

C'est un centre hospitalier qui est à l'origine de cette étude.

##### Fourniture des produits de l'étude

Le médicament servant à réaliser la thrombolyse (produit F) est à la charge des différents hôpitaux participant à l'étude, ainsi que l'aspirine intra-veineuse (IV) et l'héparine.

Le  $\beta$ - bloquant est fourni gratuitement.

### Schéma thérapeutique

Dans le groupe bénéficiant de la thrombolyse, le traitement comporte :

5000 UI d'héparine + 15mg du produit F

puis perfusion de 0,75mg/kg produit F sur 30 min

puis perfusion de 0,5mg/kg produit F sur 60 min

+ aspirine 250mg IV

+ héparine 1000 UI/h

+  $\beta$ -bloquant IV

Dans le second groupe, le patient bénéficie du traitement suivant :

5000 UI d'héparine

250mg d'aspirine IV

coronarographie

angioplastie

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Le promoteur ne fournit que les produits du groupe subissant l'angioplastie, et 1 seul médicament du bras thrombolyse.

### Commentaires et réflexions

Nous avons contacté le laboratoire commercialisant le produit F. Ce dernier nous a proposé des conditions préférentielles pour l'essai : pour 4 inclusions, nous aurons un traitement gratuit...

Nous nous posons la question suivante : pourquoi les attitudes sont-elles contradictoires au sein d'un même essai? Un produit (peu cher) est fourni, les autres pas?

Dressons le bilan financier de cet essai clinique

Coût	Produit F	Aspirine	$\beta$ -bloquant	Héparine	TOTAL
1 patient bras A	7 249,10	3,30	0	41,76	7 294,16
600 patients bras A	4 349 460,00	1 980,00	0	25 056,00	4 376 496,00
1 patient bras B	0	3,30	0	41,76	45,06
600 patients bras B	0	1 980,00	0	25 056,00	27 036,00
<b>TOTAL ESSAI</b>					<b>4 403 532,00</b>

**e/ Essai n°48**Type d'essai et objectifs de l'étude

Cet essai consiste à évaluer deux modalités d'association de 2 molécules (A et E) dans une pathologie chronique chez des patients dont un primo-traitement par la molécule A seule n'a pas été efficace.

Nombre de patients

2 bras de 125 patients sont prévus, et chacun des 13 centres est chargé d'inclure 20 patients.

Promoteur de l'étude

C'est un Centre Hospitalier Universitaire qui s'est porté promoteur de cette étude.

Fourniture des produits de l'étude

La molécule A est à la charge des hôpitaux, alors que la molécule E est gracieusement mise à disposition par le laboratoire propriétaire des 2 molécules à l'étude.

Schéma thérapeutique

Bras A : molécule A + molécule E pendant 24 semaines

Bras B : molécule A + molécule E pendant 48 semaines

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Le promoteur, un hôpital, ne fournit qu'un produit à l'étude (celui qui n'a pas l'AMM et que le laboratoire met à disposition). Le second produit, commercialisé par le même laboratoire, est

fourni par les 13 centres participant à l'étude. Cette situation n'est pas conforme à la loi Huriet-Sérusclat.

#### Commentaires et réflexions

C'est exactement la situation que nous avons évoquée pour l'essai n°35, le même laboratoire étant concerné. Nous verrons par la suite que ce laboratoire n'a pas fini d'être cité dans ce travail, dans des situations assez semblables.

#### Coût de cet essai pour l'argent public

BRAS DE TRAITEMENT	COUT POUR 1 PATIENT	COUT POUR 125 PATIENTS
Bras A	9 593,32	1 199 165,00
Bras B	19 186,64	2 398 330,00
<b>TOTAL</b>	<b>28 779,96</b>	<b>3 597 495,00</b>

#### **f/ Conclusion**

Sur 73 essais analysés dans l'étude, 6 étaient des essais dont le promoteur était un centre hospitalier. Cinq de ces essais n'étaient pas en conformité avec la loi Huriet-Sérusclat, au niveau des dispositions financières. Même si les administrations de nos établissements publics ont un budget destiné à financer certaines recherches cliniques dont les projets sont élaborés par les médecins de l'établissement, n'oublions pas que les essais décrits dans ce chapitre sont des essais de grande envergure, dont un seul budget peut largement dépasser celui alloué annuellement à la recherche clinique de tout un établissement. A titre d'exemple, le centre hospitalier universitaire de Grenoble a soutenu 22 projets en 1997, en allouant des subventions dont le total est malgré tout plusieurs fois inférieur à l'essai mentionné au a/ (n°54).

Il est indéniable qu'un centre hospitalier ne peut pas prendre en charge un tel essai. La solution qui est alors de mise, et à laquelle les chefs d'établissement adhèrent en général, est de diviser la dépense en plusieurs parties. Chaque hôpital prend en charge la partie correspondant aux inclusions de ses investigateurs, et la facture totale se trouve ainsi divisée en plusieurs factures « acceptables » par chacun. Il y a ce que j'appellerais une « dilution de la note ». Mais il faut savoir, et je m'adresse ici aux directeurs d'établissements, que dans les hôpitaux, il y a chaque

année plusieurs essais de ce type, et qu'au final, chaque hôpital en arrive à dépenser des sommes cumulées considérables et qui finalement pèsent lourd dans le budget pharmaceutique. Le facteur « fractionnement » du coût permet de « faire passer » ces essais sans que les administrations ne s'y attardent vraiment. Une étroite collaboration entre l'administration et le corps pharmaceutique pourrait être une solution envisageable à l'avenir...

Il serait souhaitable que ces essais soient pris en charge par les promoteurs vrais, c'est-à-dire les laboratoires pharmaceutiques. En effet, si on se penche sur ces essais, c'est un laboratoire pharmaceutique qui a tout à gagner de la réalisation du travail. Laissons-donc à chacun son rôle, d'autant plus que se pose la question de la responsabilité : un investigateur dont l'établissement s'est porté promoteur pour une étude a-t-il le droit de mettre en jeu la responsabilité de tout l'établissement et de tous les intervenants de l'étude? Cela d'autant plus que parfois ce ne sont que des essais de phase II. Le débat est ouvert...

Par ailleurs, n'oublions pas que l'hôpital est avant tout présent pour soigner et non pour développer des médicaments...

En tout état de cause, nous pouvons dresser le bilan financier de ces 5 essais :

N°ESSAI	COÛT
54	14 136 244,00
65	239 284,80
35	3 117 816,00
73	4 403 532,00
48	3 597 495,00
<b>TOTAL</b>	<b>25 494 371,80</b>

Par ailleurs ces essais sont des essais recensés uniquement au niveau de la pharmacie du CHU de Grenoble, sur une période de 12 mois. Il serait intéressant de savoir ce que les essais représentent sur l'ensemble du territoire national, en nombre et en coût, lorsque le promoteur délégué est l'établissement de soins...

## 2/ Le promoteur est une association, une fédération, un groupe d'études

Les hôpitaux hébergent un grand nombre d'associations loi 1901, des fédérations, des groupes d'études. En effet, les médecins ont coutûme, voire obligation, de fonder de telles structures, pour parvenir à développer leurs activités, leurs connaissances.

Ainsi des associations voient le jour, souvent internes, c'est-à-dire propres à un service donné dans un hôpital donné; on peut également trouver des associations qui regroupent plusieurs services, d'un même hôpital ou de plusieurs hôpitaux.

Les fédérations, groupes d'études ou groupes de recherche sont quant à eux plus orientés vers une organisation nationale ou régionale. La plupart du temps, ils regroupent un certain nombre de spécialistes dans une discipline donnée, et s'organisent en coordonnant leurs travaux, de manière à faire avancer l'état des connaissances dans le domaine.

Ces différentes structures sont amenées à se porter promoteurs au cours d'essais cliniques. Leur répartition au sein de la période étudiée est la suivante : sur 48 promoteurs, 3 étaient représentés par des associations, 1 par une fédération, et 3 par des groupes d'études.

Ces 7 promoteurs étaient à l'origine de 8 essais cliniques dans notre centre sur la période d'étude.

Six d'entre eux ont réalisé un seul essai.

Un d'entre eux a réalisé 2 essais.

### Conformité des essais par rapport aux dispositions financières prévues par la loi Huriet-Sérusclat :

Un seul de ces essais était conforme et par voie de conséquence sept ne l'étaient pas.

Etude particulière des essais non conformes :

#### **a/ Essai n°6**

##### Type d'essai et objectifs

Cet essai a pour but de tester l'association d'une cytokine à un traitement de chimiothérapie, dans les cancers des tissus mous non curables chirurgicalement et chimiorésistants.

C'est un essai de phase II, ouvert, non randomisé, multicentrique.

### Nombre de patients

Il est prévu l'inclusion de 14 à 25 patients dans cette étude, répartis sur 11 centres.

### Promoteur

Le promoteur est une Fédération.

### Fourniture des produits

La molécule associée est fournie gracieusement par le laboratoire qui la commercialise.

Les différents traitements cytotoxiques sont à la charge des hôpitaux.

### Schéma thérapeutique

Molécule associée : 18MU/j, 5j/7, pendant 2 semaines.

Traitement chimiothérapique : protocole précédemment utilisé (avant l'inclusion dans l'essai).

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Il est testé dans cet essai clinique une association. Le promoteur devrait donc fournir l'ensemble des médicaments.

### Commentaires et réflexions

Il est intéressant de noter que la molécule testée a l'AMM dans d'autres indications.

Le traitement correspond au cancer dont est atteint le patient, et aux habitudes pratiquées par l'équipe locale.

La variété des pathologies et des traitements pratiqués par les différentes équipes a fait que nous n'avons pas chiffré le coût de cet essai.

### **b/ Essai n°25**

#### Type d'essai et objectifs

Cette étude de phase III évalue le traitement de première ligne des lymphomes malins de bas grade de malignité à haute masse tumorale, chez des patients d'âge supérieur à 55 ans. Pour cela les patients peuvent être inclus soit dans le bras de référence comportant une association de 4 médicaments de référence (médicaments G, H, I et J) dans cette pathologie, soit dans le

bras à l'étude, comportant l'association de 2 médicaments, les produits que nous nommerons K et L.

L'objectif principal de cette étude est de comparer le taux de réponse complète après 6 cures de chimiothérapie dans les 2 bras de traitement.

### Nombre de patients

Dans chaque bras, il est prévu d'inclure 175 patients, soit un total de 350 patients pour l'ensemble de l'étude. Le nombre de centres n'est pas mentionné dans les documents envoyés à la pharmacie.

### Promoteur

C'est un groupe de recherches qui est l'initiateur et le promoteur de cette étude.

### Fourniture des produits de l'étude

Le produit K, qui est en fait le nouveau produit étudié, déjà commercialisé dans d'autres indications, est fourni par le laboratoire qui le commercialise. C'est le seul médicament de l'essai qui est fourni. Les autres sont à la charge des hôpitaux.

### Schéma thérapeutique

Bras de référence :

- \* 6 cures espacées de 4 semaines
- produit G : 750mg/m<sup>2</sup>/j J1
- produit H : 25mg/m<sup>2</sup>/j J1
- produit I : 3mg/m<sup>2</sup>/j J1
- produit J : 50mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5
- \* 3 cures espacées de 8 semaines à la même posologie

Bras étudié (nouvelle association) :

- \* 6 cures espacées de 4 semaines
- produit K : 20mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5
- produit L : 10mg/m<sup>2</sup>/j J1
- \* 3 cures espacées de 8 semaines à la même posologie

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Les dispositions financières de cet essai clinique ne sont pas conformes aux dispositions prévues par la loi Huriet-Sérusclat, puisqu'il engendre des dépenses supplémentaires pour l'hôpital public.

Il est à noter que lors de la mise en route de cette étude la pharmacie n'en avait pas été informée au préalable. C'est le jour où nous avons reçu la première cure du produit K directement envoyée par le laboratoire qui la fournissait gratuitement, et destinée à un patient de l'essai (inconnu pour nous à ce moment-là), que nous sommes partis à la recherche des documents légalement indispensables à la pharmacie. Peut-être n'aurions-nous jamais eu connaissance du déroulement de cet essai si le produit K n'avait été fourni gracieusement...

Notons une fois de plus que si l'association apporte les preuves d'une efficacité et tolérance supérieures à celles du bras de référence, ce dernier sera abandonné au profit de la nouvelle association. Certes le promoteur aura permis de faire avancer la recherche et la lutte contre les cancers, mais n'oublions pas que le bénéficiaire de l'essai sera (hormis les patients bien évidemment qui auront accès à un meilleur traitement) le laboratoire qui commercialise le produit K.

Ainsi nous retombons une fois de plus sur la question : qui doit financer les essais?

Il est évident que le Groupe de recherche n'en a pas les moyens. Mais alors pourquoi ne pas proposer au laboratoire de se porter promoteur pour ce projet, attitude fréquemment rencontrée par ailleurs? A chacun son rôle.

### Rappelons quand même le bilan financier de cet essai clinique

Bras de référence	Coût d'une cure	Coût de 9 cures (=1 patient)
Produit G	91,20	820,80
Produit H	1 080,00	9 720,00
Produit I	224,00	2 016,00
Produit J	2,64	23,76
<b>TOTAL</b>	<b>1 397,84</b>	<b>12 580,56</b>

Bras à l'étude	Coût d'une cure	Coût de 9 cures (=1 patient)
Produit K	0	0
Produit L	1 583,00	14 247,00

1 patient bras de référence	1 patient bras à l'étude	Total bras de référence	Total bras à l'étude	TOTAL ESSAI
12 580,56	14 247,00	2 201 598,00	2 493 225,00	4 694 823,00

Je voudrais à nouveau attirer l'attention sur la lettre d'information aux pharmaciens. Comme je l'ai fait remarquer, cette lettre mettait en avant que le fait d'inclure un patient dans le groupe recevant le nouveau traitement à l'étude, représentait un coût inférieur au coût du traitement de référence. Hors, après calcul des coûts, on peut noter une différence de 1664,14F qui sont donc une charge supplémentaire pour l'hôpital. Pour 175 patients, cela représente donc 291 627F.

Non seulement cet essai engendre un surcoût de 4,7 millions de Francs (le terme de surcoût est abusif car ces patients auraient été soignés), mais en plus on veut nous faire croire que nous réalisons des économies!

#### c/ Essai n°64

##### Type d'essai et objectifs

Cette étude est un essai de phase II, ouvert, multicentrique, testant l'association de deux médicaments anticancéreux en première ligne thérapeutique d'un cancer avancé.

Le premier (M) est déjà utilisé en monothérapie dans cette indication, le second (N) est très prometteur d'après les études de phase I et les études in vitro. C'est donc un nouveau schéma thérapeutique que le promoteur souhaite évaluer dans cette pathologie.

##### Nombre de patients

45 patients évaluables sont prévus dans cet essai. Le nombre de centres n'est pas précisé.

### Promoteur :

Le promoteur est une Association de recherche regroupant différents spécialistes en la matière.

### Fourniture des produits

Produit M : par les hôpitaux impliqués

Produit N : par le promoteur (fourni par le laboratoire fabricant).

Il faut noter qu'une prémédication est également prévue lors de l'administration du produit N (un corticoïde = produit O, et un protecteur des vaisseaux capillaires = produit P). Le protocole rappelle dans l'introduction que des essais sont en cours concernant l'efficacité du protecteur capillaire en association au produit N, ce qui n'est pas l'objectif de cet essai. Les produits O et P sont à la charge de l'hôpital...

### Schéma thérapeutique

Un cycle de traitement correspond à :

- une prémédication à base de 2 produits : les produits O (50mg x 10/j pendant 4j) et P (500mg x 2/j pendant tout le traitement).
- puis le produit N est administré à raison de 75 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines
- puis enfin le produit M est donné au patient à la posologie de 75mg/m<sup>2</sup>/3 semaines.

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Indéniablement nous sommes face à un essai clinique qui ne remplit pas les conditions prévues par la loi Huriet-Sérusclat. Nous sommes une nouvelle fois dans le cas où une Association prend l'initiative d'une recherche clinique mais sans fournir tous les médicaments de l'étude. Nous sommes pourtant bien dans le cas de l'évaluation d'une nouvelle association médicamenteuse. Qui plus est, l'hôpital doit fournir un médicament (P), ayant l'AMM pour certaines indications, mais dont l'efficacité en prémédication n'est pas encore démontrée et fait l'objet d'essais cliniques en cours. Raison de plus pour le fournir pendant la durée de l'essai.

Le bilan financier de cet essai clinique est le suivant

On peut évaluer le coût d'un traitement :

PRODUIT	COUT POUR UN TRAITEMENT
M	498,00
O	118,80
P	45,36
<b>TOTAL</b>	<b>662,16</b>

et l'extrapoler aux 45 patients :

PRODUIT	COUT POUR 45 PATIENTS
M	22 410,00
O	5346,00
P	2 041,20
<b>TOTAL</b>	<b>29 797,20</b>

#### **d/ Essai n°66**

##### Type d'essai et objectifs

Cet essai de phase II est destiné à déterminer les taux de réponse objective, la toxicité et la survie lors d'une association de 2 cytokines dans un type de cancer métastatique. Le protocole prévoit l'administration de ces deux médicaments par voie sous-cutanée.

##### Nombre de patients

19 patients doivent être inclus dans un premier temps. En cas de réponses objectives (au moins une), de nouveaux patients seront inclus, avec un maximum de 94 patients, répartis sur 27 centres.

##### Promoteur

C'est une fédération nationale qui est à l'origine de cette étude, et qui en est le promoteur.

### Fourniture des produits

Les deux médicaments utilisés dans cette étude sont à la charge des hôpitaux.

Ces deux molécules ont l'indication dans la pathologie étudiée. Le produit que nous appellerons Q a cette indication en IV et non en sous-cutanée, et le produit que nous nommerons D a cette indication en sous-cutanée et en intra-musculaire. Nous sommes donc en présence d'un essai qui teste un nouveau schéma thérapeutique avec une association de 2 molécules dont 1 n'a pas d'AMM dans la voie d'administration et peut donc de ce fait être considérée comme un « nouveau produit ».

### Schéma thérapeutique

Les 2 médicaments sont administrés sous formes de 2 cycles comprenant chacun un certain nombre d'injections.

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Cet essai clinique, si l'on s'en réfère à la législation, n'est pas conforme, puisque le promoteur ne fournit pas les produits de l'étude.

### Commentaires et réflexions

On pourrait trouver discutable le fait que l'hôpital fournisse les produits, mais en fait le produit A n'a pas l'AMM en administration sous-cutanée, seulement en intra-veineuse. Donc il s'agit bien là d'un essai clinique où l'on teste une association avec un des produits n'ayant pas l'AMM. Le promoteur a le devoir de mettre à disposition les médicaments nécessaires à cette étude. Ce promoteur impose donc à l'hôpital d'acheter, de fournir et d'utiliser hors AMM un médicament. Au-delà de l'aspect financier, et même s'il a payé une assurance pour cela, il est difficilement concevable qu'un promoteur entraîne avec lui une structure hospitalière, car en lui faisant fournir ce médicament, il fait prendre à tous les acteurs hospitaliers concernés par l'essai une responsabilité non justifiée quant à l'utilisation du produit chez le patient par une voie d'administration étant non conforme et non réglementaire. Rappelons par ailleurs que l'hôpital est une structure qui doit soigner le malade et non pas lui faire courir des risques.

Dans cet essai clinique, c'est au promoteur d'assumer ses responsabilités jusqu'au bout : à lui de fournir les produits (en se les faisant donner à titre gracieux par exemple par le fabricant), et à lui de les utiliser conformément à ce qui est prévu par le protocole dans cette voie d'administration non reconnue.

Notons que le fait de faire fournir les produits par la pharmacie de l'hôpital ne permet pas de répondre aux exigences des articles R-5122 et R-5123 du CSP.

Par ailleurs, le produit D est imposé, mais possède un équivalent. A partir du moment où l'hôpital prend en charge la fourniture des médicaments, et qu'il existe 2 équivalents, pourquoi en imposer un plutôt qu'un autre?...

Nous noterons enfin que la lettre d'information destinée aux pharmaciens des centres de l'étude débute comme suit :

« Madame, Monsieur le Pharmacien-Chef, conformément à la loi du 20 12 88.... ».

Visiblement, les personnes ayant rédigé cette lettre connaissent mal la loi ou peut-être essayent-elles d'emblée de mettre à l'aise le lecteur pour lui faire relâcher son regard critique...

Le bilan financier de cet essai en terme de coût, est le suivant

COÛT	1 Patient	19 Patients	94 Patients
Produit Q	110 268,00	2 095 092,00	10 365 192,00
Produit D	7 994,40	151 893,60	751 473,60
<b>TOTAL</b>	<b>118 262,40</b>	<b>2 246 985,60</b>	<b>11 116 665,60</b>

#### e/ Essai n°9

##### Type d'essai et objectifs

Cet essai de phase III, randomisé, ouvert, multicentrique et comparatif, sur 3 groupes parallèles, a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association de 2 molécules (E et ) , la molécule E n'ayant pas d'AMM en France, chez des patients atteints d'une affection virale, et rechuteurs après un premier traitement par la molécule .

##### Nombre de patients

Le protocole prévoit l'inclusion de 325 patients répartis sur 24 centres.

##### Promoteur

Le promoteur de cet essai est une Association créée par un service de médecine dans un CHU.

### Fourniture des produits

La molécule E, sans AMM, est fournie gracieusement par le laboratoire qui en assure le développement. La molécule  est commercialisée par ce même laboratoire, et possède de nombreuses indications en France. Elle n'est pas fournie par le laboratoire, mais par les différents centres hospitaliers participant à cette étude qui, en ce cas, en font une utilisation hors AMM.

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

\* La loi Huriet-Sérusclat prévoyant la fourniture de tous les produits de l'étude par le promoteur, il est évident que cette Association qui s'est portée promoteur dans cette étude n'a pas les moyens financiers de subvenir aux dépenses engendrées par le déroulement de l'essai. Cette Association se repose donc sur les budgets des différents hôpitaux pour financer l'étude, ce qui est tout à fait contraire à la loi Huriet-Sérusclat.

\* Nous retrouvons ici la même situation que dans l'essai n°54, c'est-à-dire que l'essai va permettre au laboratoire de vendre sa molécule  durant l'essai, et exploitera les résultats à l'issue de l'essai, avec possibilité d'en tirer des retombées financières si l'association est efficace et tolérée par les malades.

Nous attirons une fois de plus l'attention sur le fait que ce genre de situation est à éviter. Pour la petite histoire, il est intéressant de savoir que les essais n°35, 54, 48 et celui-ci concernent le même laboratoire...

Cet essai, critiqué par différents pharmaciens et/ou administrations, a été temporairement stoppé pour les raisons décrites ci-dessus, mais il est vraisemblablement réalisé, tout au moins dans notre centre, sous la forme de ce que nous appellerons un essai « déguisé », que nous détaillerons au prochain paragraphe.

Avant d'aborder le coût de cet essai, citons le protocole qui envisage les responsabilités du promoteur de la façon suivante : « Le promoteur s'engage à respecter ses devoirs et obligations de promoteurs tels que définis dans la Loi du 20 décembre 1988 et ses décrets d'application ainsi que les Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais des médicaments dans la Communauté Européenne. ». Nous voyons aisément qu'il y a une grande différence entre la théorie et la pratique... C'est une manière de bluffer le lecteur, de lui faire relâcher son attention en faisant paraître que tout est en règle et en bonne et due forme. Ne pourrait-on pas nommer cette façon de faire du mensonge prémédité ?...

Coût de l'essai pour l'argent public

Coût	Bras A	Bras B	Bras C	TOTAL ESSAI (Bras A + B + C)
1 patient	31 178,16	10 392,72	20 785,44	62 356,32
108 patients	3 367 241,30	1 122 413,80	2 244 827,50	6 734 482,60

**f/ Essai n°21**Type d'essai et objectifs

Il s'agit d'un essai de phase III, destiné à comparer l'efficacité d'un traitement par l'association de 2 molécules (E et ) sur des paramètres biochimiques, virologiques et histologiques, chez des malades atteints d'hépatite C chronique non répondeurs à un premier traitement par la molécule  seule. Ces 2 molécules sont les mêmes que dans l'essai précédent et dans les essais 35 et 48.

Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 390 patients dans cette étude répartis sur 26 centres.

Promoteur

Le promoteur est une Association d'un Centre Hospitalier, du même style que celle décrite dans l'essai précédent.

Fourniture des médicaments

La molécule E est fournie par le promoteur, qui l'obtient gratuitement du laboratoire. Cette molécule n'a pas d'AMM en France.

La molécule  est commercialisée par ce même laboratoire et le protocole prévoit qu'elle soit mise à disposition par les différentes pharmacies hospitalières des centres participant à l'étude.

Schéma thérapeutique

3 bras parallèles sont prévus, testant 2 associations différentes de ces 2 molécules versus une seule.

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Cet essai ne satisfait pas aux exigences relatives aux dispositions financières de la loi Huriet-Sérusclat.

Commentaires et réflexions

Les commentaires que l'on peut faire par rapport à la lecture de ce protocole et par rapport aux conditions de réalisation prévues sont assez semblables à ceux qui ont déjà pu être faits dans le cadre des essais n°9, 35 et 48; le problème de la prise en charge financière par un promoteur n'en ayant pas les moyens se fonde dans celui d'une hypothèse de promoteur-déguisé que représenterait le laboratoire.

Toujours pour la petite histoire, le laboratoire impliqué est toujours le même que dans l'essai précédent...

Coût de l'essai pour l'argent public

Coût	Bras A	Bras B	Bras C	TOTAL ESSAI (Bras A+B+C)
1 patient	28 779,84	28 779,84	31 977,60	
130 patients	3 741 379,20	3 741 379,20	4 157 088,00	11 639 846,40

g/ Essai n°72Type d'essai et objectifs

C'est un essai de phase III visant à évaluer l'association de 2 molécules (E et ) dans le traitement de l'hépatite C, selon divers schémas posologiques.

Nombre de patients

Deux bras comprenant chacun 150 patients sont prévus. Le nombre de centres n'est pas précisé par le protocole.

Promoteur

C'est un groupe d'études qui est promoteur de cet essai clinique.

Fourniture des médicaments

La molécule E est fournie par le promoteur, qui l'obtient gratuitement du laboratoire la commercialisant. Cette molécule n'a pas d'AMM en France.

La molécule  est commercialisée par ce même laboratoire, et le protocole dit à son sujet : la molécule  « devra être prescrite par l'investigateur ou le co-investigateur habilité et donnée par la pharmacie de l'hôpital dans lequel exerce l'investigateur ou le co-investigateur ». Nous n'avons donc plus qu'à exécuter les ordres qu'on nous donne...

Schéma thérapeutique

Deux bras sont prévus, testant 2 associations qui diffèrent d'une part dans le dosage de la molécule  et d'autre part dans le schéma d'administration.

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Cet essai n'est pas conforme à ce que prévoit la loi Huriet-Sérusclat.

Commentaires et réflexions

Cette étude ressemble trait pour trait à la précédente. Les commentaires en sont les mêmes, et le laboratoire impliqué également.

Coût de l'essai pour les hôpitaux

COUT	BRAS 1	BRAS 2	TOTAL ESSAI
1 patient	19 186,56	34 991,64	
150 patients	2 877 984,00	5 248 746,00	8 126 730,00

## h/ Conclusion

Il est fondamental que la recherche clinique ne cesse d'évoluer, de se développer dans une société industrialisée. Il est donc tout à fait normal que nos médecins, nos biologistes soient désireux de faire avancer la science et les connaissances en matière de médecine, ce qui traduit tout leur dynamisme et démontre l'intérêt porté aux patients qu'ils ont la mission de soigner.

C'est donc tout à leur honneur d'être à l'origine de protocoles d'études cliniques.

Mais bien souvent leur démarche en tant que promoteur s'arrête à la réalisation d'un protocole et à la mobilisation d'investigateurs. Il faudrait qu'ils assument leur rôle de promoteur jusqu'au bout, d'une part en apportant suffisamment d'informations au pharmacien (visites de mise en place et de suivi) pour améliorer la qualité de l'essai, et d'autre part en mobilisant les laboratoires pharmaceutiques concernés par l'étude, en leur faisant fournir les produits à l'étude.

On a l'impression que la tendance actuelle serait inverse, c'est à dire que ce serait les laboratoires qui inciteraient des associations ou autres groupes d'étude à se porter promoteurs (à leur place).

Il faut que tous les acteurs des essais cliniques prennent conscience de ce problème, car certains laboratoires n'auraient-ils pas « senti » le bon créneau, et ne seraient-ils pas tentés d'en profiter, d'autant plus qu'on ne le leur reproche pas officiellement...

Regardons de plus près ce que ces 7 essais devraient entraîner comme dépenses pour l'argent des hôpitaux :

N°ESSAI	COÛT
6	Non chiffré
25	4 694 823,00
64	29 797,20
66	11 116 665,00
9	6 734 482,60
21	11 639 846,40
72	8 126 730,00
<b>TOTAL</b>	<b>42 342 344,20</b>

### 3/ Le promoteur est une industrie pharmaceutique

Quand les promoteurs ne sont pas des laboratoires pharmaceutiques, la loi Huriet-Sérusclat est souvent mal respectée, comme nous venons de le voir.

Quand ce sont des laboratoires pharmaceutiques qui sont promoteurs, la plupart du temps la loi Huriet-Sérusclat est respectée. Sur la période d'étude, il y a quand même 5 essais non conformes sur les 73 étudiés. La non conformité est relative aux dispositions financières pour chacun de ces essais.

Nous allons tour à tour détailler ces études cliniques et en estimer le surcoût.

La rubrique « promoteur » ne figure pas car ce sont tous des laboratoires pharmaceutiques ayant souscrit une assurance en leur nom.

#### **a/ Essai n°45**

##### Type d'essai et objectifs de l'étude

Cet essai clinique consiste à évaluer la tolérance et l'efficacité d'un médicament (R) en association avec le médicament de référence (S), cette association étant testée versus le traitement de référence (S) associé au placebo du médicament (R).

C'est une étude de phase II multicentrique, randomisée.

##### Nombre de patients

Cette étude prévoit l'inclusion de 60 patients dans chaque bras de traitement, sur 10 à 15 centres.

##### Fourniture des produits

Le laboratoire en question fournit le produit R mais pas le produit S.

##### Schéma thérapeutique

Les patients qui sont dans le premier bras reçoivent :

Produit R : 500 mg x2/jour les 7 premiers jours, puis 750mg x2/jour du 8ème au 84ème jour maximum.

Produit S : 0,7 à 1,5 mg/kg/jour, maximum jusqu'au 84ème jour.

Les patients qui sont dans le bras de référence reçoivent :

Produit S : 0,7 à 1,5 mg/kg/jour, maximum jusqu'au 84ème jour.

Placebo du produit R.

#### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Cet essai ne satisfait pas aux dispositions financières de la loi Huriet-Sérusclat.

#### Commentaires et réflexions

Il est noté noir sur blanc dans le protocole que le produit S « will be supplied as standard of care by each center ». Ce qui signifie en termes clairs que si le patient n'avait été sélectionné pour cet essai, il aurait été traité conventionnellement par le produit S, et à ce moment-là, l'hôpital aurait bien dû prendre en charge le traitement. Donc ce laboratoire profite de l'hôpital, ouvertement et sans retenue, pour tester sa molécule en association avec un traitement de référence. Il semble fort probable que les résultats soient probants et que l'association aura toutes les chances de devenir traitement de référence par la suite.

Il est inadmissible qu'un laboratoire n'ait pas la correction de financer son essai conformément à la loi!

#### Dressons le bilan financier de cet essai

Médicament	Coût pour 1 patient	Coût pour 120 patients
R	0	0
S	1 752,30	210 276,00

#### **b/ Essai n°23**

##### Type d'essai et objectifs

Cette étude de phase III évalue l'action d'une molécule versus placebo sur la progression de l'insuffisance rénale chronique chez des patients normotendus ayant une néphropathie chronique non diabétique.

##### Nombre de patients

Le protocole prévoit l'inclusion de 160 patients dans cette étude, répartis sur 10 à 20 centres.

### Fourniture des produits de l'étude

C'est le laboratoire promoteur de l'étude qui fournit les produits à l'étude.

La sécurité sociale peut être amenée à financer des traitements en cas de survenue d'une hypertension artérielle dans les 4 années de suivi, bien que le choix du traitement soit très restreint par le protocole.

### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Cet essai clinique est tout à fait en accord avec la loi Huriet-Sérusclat, tout au moins au départ. En effet, le protocole, en cas de survenue d'une hypertension artérielle, autorise le recours à certains médicaments mais pas à d'autres, ce qui est discutable quand on sait qu'ils ne sont pas mis à disposition.

### Commentaires et réflexions

Les patients sont susceptibles de déclarer une hypertension artérielle au cours des 4 années de traitement. Le traitement est alors imposé par le protocole. En effet, le prescripteur a la possibilité d'ajouter uniquement : du furosémide, de la rilménidine, et un anti-hypertenseur autre que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des canaux calciques, et des anti-angiotensines II.

A partir du moment où le promoteur impose un traitement au cours de l'essai clinique, n'est-il pas en devoir de mettre ce traitement à disposition?

Cet essai n'a pas été chiffré en termes de surcoût, du fait du caractère aléatoire de la survenue d'une hypertension artérielle dans les quatre années de suivi.

### **c/ Essai n°34**

#### Type d'essai et objectifs

L'objectif principal de cet essai clinique est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une molécule administrée par voie orale et selon un schéma hebdomadaire à des patients âgés atteints de leucémie aiguë myéloïde, en ambulatoire. Cette molécule est associée à un traitement classique.

C'est une étude de phase II.

Nombre de patients

50 patients seront inclus dans cette étude. Le nombre de centres n'est pas précisé.

Fourniture des produits

Le promoteur de cette étude, un laboratoire pharmaceutique, fournit le produit à l'étude T, mais ne fournit pas les produits U et V associés. Le protocole est d'ailleurs tout à fait explicite à ce sujet :

« Les capsules du produit T seront fournies par les laboratoires Untel. Le produit U et le produit V sont à la charge des hôpitaux participant à l'étude ».

Schéma thérapeutique

Pour chaque patient inclus, le protocole prévoit tout d'abord une phase d'induction par le produit à l'étude T. Au cours de cette phase d'induction, le patient prend le produit T à J1, J8, J15 et J22 (20mg/m<sup>2</sup>/prise).

A l'issue de la première phase, 2 choix se présentent :

- soit une phase de consolidation à la même posologie, jusqu'à J75
- soit une cure de rattrapage à double dose jusqu'à J75.

Après ces 2 phases, s'il y a une rémission complète ou une rémission partielle, une phase d'entretien est mise en route, d'une durée de 6 cycles de 3 mois :

- mois 1 et 2 : produit U : 2mg/kg/j, 4j/semaine  
produit V : 1mg/kg/j, 1j/semaine
- mois 3 : produit T : 20mg/m<sup>2</sup>/semaine, à J1 et J8

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Le promoteur n'est pas en accord avec les dispositions financières prévues par les textes officiels.

Commentaires et réflexions

Ce promoteur n'a pas ici l'excuse d'être une Association n'ayant pas les moyens financiers de promouvoir un essai clinique. Bien au contraire, c'est un laboratoire pharmaceutique bien connu, qui abuse des hôpitaux sans aucune difficulté. Gageons qu'il recommencera dorénavant, puisque ça a marché une première fois et que personne n'a rien dit. Si personne ne dénonce

cette attitude, si tout le monde ferme les yeux et se laisse faire sans au minimum avertir l'administration, ce type de démarche sera bientôt une habitude.

Certes les produits U et V sont des médicaments habituellement utilisés dans cette pathologie, argument qui pourrait motiver leur non fourniture par le laboratoire pharmaceutique, mais ce dernier, évaluant une nouvelle forme galénique, teste une véritable nouvelle association dont on ne connaît pas encore les résultats qui en découleront à la suite des essais cliniques.

#### Dressons le bilan financier de cet essai

	coût pour 1 patient	coût pour 50 patients (total essai)
<b>Produit T</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Produit U</b>	<b>420,48</b>	<b>21 024,00</b>
<b>Produit V</b>	<b>590,40</b>	<b>29 520,00</b>
<b>Total</b>	<b>1 010,88</b>	<b>50 544,00</b>

#### **d/ Essai n°3**

##### Type d'essai et objectifs

Cet essai de phase III étudie la tolérance, la sécurité et l'efficacité d'un nouveau médicament de l'infection par le VIH (produit W), en association avec une bithérapie (produits X et Y) ou trithérapie (produits X, Y et Z), versus bithérapie ou trithérapie + placebo.

##### Nombre de patients

300 patients doivent être inclus en France (2000 dans le monde). En moyenne 13 patients seront recrutés dans chaque centre investigateur.

##### Fourniture des produits

Seules les molécules W et X sont fournies par le laboratoire. Les molécules Y et/ou Z sont à la charge des hôpitaux.

##### Schéma thérapeutique

La molécule W est la molécule nouvelle.

La molécule X est associée à la première.

Enfin la molécule Y et la molécule Z sont au choix du prescripteur (le prescripteur peut prescrire l'une ou l'autre au sein de 4 médicaments à disposition sur le marché).

#### Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Il n'y a pas ici fourniture de tous les médicaments de l'étude.

#### Commentaires et réflexions

Une association est testée, mais le « traitement de fond » (pour citer le protocole), est bien à la charge de l'hôpital. Par ailleurs, dans le traitement du SIDA peut-on définir des traitements de fond au même titre qu'on peut définir un traitement de fond anti-migraineux par exemple ?

#### Coût moyen du « traitement de fond »

Ce coût a été évalué à partir des posologies moyennes habituellement données en pratique clinique.

Coût pour 1 patient	Coût pour 300 patients
6 578,74	1 973 622,00

#### **e/ Essai n°22**

##### Type d'essai et objectifs

Cet essai de phase IV cherche à montrer l'intérêt à long terme de l'adjonction d'un produit (molécule AA) à l'insulinothérapie chez des patients diabétiques de type II, échappant au traitement oral maximal.

Ce travail a donc pour but de prouver qu'une réduction des doses d'insuline serait possible lors de l'adjonction de cette molécule.

##### Nombre de patients

Le protocole prévoit d'inclure 150 patients dans cette étude, répartis sur 50 centres.

Schéma thérapeutique

- un premier groupe de patient reçoit la molécule AA + une insulinothérapie
- un second groupe reçoit l'insulinothérapie seule
- le troisième et dernier groupe reçoit une insulinothérapie et un placebo de la molécule AA

Seules 4 insulines sont autorisées dans cette étude.

Fourniture des médicaments

Le promoteur fournit uniquement la molécule AA

Les insulines sont prescrites, à retirer en officine, et remboursées par la sécurité sociale à 65%. C'est donc cette dernière qui participe au financement de la réalisation de cet essai clinique.

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Les conditions financières prévues par la loi Huriet-Sérusclat ne sont pas remplies ici, l'insuline n'étant pas fournie.

Commentaires et réflexions

A partir du moment où l'essai clinique est l'évaluation d'une association de 2 médicaments, il est tout à fait normal que le promoteur fournisse tous les médicaments à l'étude. Ce n'est pas le cas ici, et cette étude aboutit à des dépenses supplémentaires pour la collectivité. Ces dépenses peuvent être estimées; pour ce nous avons fait la moyenne des prix d'un traitement d'insuline, parmi les 4 types autorisés, en utilisant les prix du Vidal 1997 (48).

Coût de l'essai pour l'argent public

COÛT	Insuline	Remboursement à 65% par la sécurité sociale
1 patient	1200,00	780,00
150 patients	180 008,12	117 005,27

## f/ Conclusion

Faisons le bilan de ces 5 essais qui viennent d'être détaillés.

N°ESSAI	COÛT POUR 1 PATIENT	COÛT ESSAI
45	1 752,30	210 276,00
23	Non chiffré	Non chiffré
34	1 010,88	50 544,00
3	6 578,74	1 973 622,00
22	780,00	117 005,27
<b>TOTAL</b>		<b>2 351 447,30</b>

Ces 5 essais sont à l'origine d'un surcoût en médicaments de plus de 2,3 millions de francs pour les fonds publics. Alors que dans certaines situations où le promoteur est un centre hospitalier ou une Association, la fourniture des médicaments peut être discutable, dans le cas où c'est un laboratoire pharmaceutique qui est promoteur, donc qui a officiellement tout à gagner sur le plan financier des résultats de l'essai, il est tout à fait inadmissible que certains médicaments ne soient pas du tout fournis. L'industrie profite dans ce cas ouvertement du service public en le mettant à contribution pour le développement de son médicament.

### 4/ Ajout d'une molécule à un schéma classique :

L'évolution des connaissances dans le domaine de la médecine permet entre autres d'optimiser les thérapeutiques et d'augmenter le rapport bénéfices/risques au cours d'un traitement. Ainsi le patient peut bénéficier des meilleures méthodes, des meilleurs schémas d'administration et de posologie.

C'est dans cette optique que dans certaines disciplines, et notamment en cancérologie, les médecins disposent de « protocoles » de traitement réputés comme étant les plus efficaces en terme de réponse dans la pathologie traitée.

Il peut arriver qu'une molécule ayant fait ses preuves dans une autre maladie, au cours de tests in vitro, au cours d'études pilotes, fasse l'objet d'une attention particulière pour le corps médical et industriel. En effet il serait intéressant d'associer cette molécule à un schéma

thérapeutique classique. D'où l'idée de réaliser une recherche biomédicale, avec élaboration d'un protocole d'étude et l'avis d'un CCPPRB.

Le promoteur d'une telle étude met donc en place un essai testant la réponse d'une association.

Différents cas de figure peuvent alors se présenter quant au déroulement de l'essai :

-nouvelle molécule (non commercialisée) rajoutée à une ou plusieurs molécules déjà commercialisées

-molécule déjà commercialisée rajoutée à un traitement déjà utilisé.

Sur la période d'étude, 21 essais cliniques concernaient ce type de schéma, testant l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle association. Sur les 21 essais cliniques, seulement 6 voyaient la fourniture de tous les produits par le promoteur. Les 15 autres essais font partie des essais développés précédemment.

Dans chacun de ces cas l'attitude des promoteurs est variable. Certains fournissent tous les produits, d'autres un seul (en général celui qui n'a pas l'AMM).

Dans ce cas il est urgent de dénoncer cette pratique, qui consiste à fournir le minimum de produits. Sous prétexte qu'ils sont déjà commercialisés, et que de toute manière, si le patient n'avait pas été inclus dans l'essai, on l'aurait traité avec ces produits, et dans ce cas l'hôpital aurait bien pris en charge ce traitement.

Il n'est mentionné dans aucun texte, à notre connaissance, que les produits déjà commercialisés ne sont pas à la charge du promoteur; une loi existe et pose des conditions de réalisation des essais cliniques : ne bafouons pas cette loi, appliquons-la et faisons-la appliquer; c'est une nécessité et un devoir, sinon à quoi bon faire des lois? Par ailleurs tous les essais cliniques sont semblables à ce niveau. En effet : pour chaque essai on pourrait chiffrer le coût d'un traitement classique et le promoteur, quel que soit l'essai, pourrait très bien dire : « attention, si les patients n'étaient pas inclus dans mon étude, ils coûteraient tant à votre établissement; donc il est normal que vous me remboursiez cette somme, car je ne prends en charge que le surcoût ». Cette situation est extrême et irrecevable, mais c'est bel et bien ce qui se passe pour certains essais cliniques

Je voudrais par ailleurs dans ce paragraphe, en guise de remarque, rapporter ici quelques lignes que j'ai pu relever dans différents protocoles, dans différents courriers. Ces extraits concernent la fourniture des produits. Ils vont de l'absence d'information à ce sujet jusqu'à « l'ordre incontournable » en passant par une série de phrases chevaleresques où le laboratoire, dans sa

grande générosité, daigne faire un geste et sacrifie quelques boîtes de son produit pour une grande et noble cause : la recherche clinique.

Voici quelques exemples :

- Dans certains essais, il n'est pas fait allusion à la prise en charge des médicaments : à nous de deviner, ou d'attendre la réception éventuelle.

- Dans l'essai n°25 décrit au 2/b/, voici ce que le promoteur déclare dans une lettre d'information aux pharmaciens :

« Le coût de ce traitement pour les pharmacies dans l'étude est inférieur à ce qu'il devrait être par rapport à un traitement conventionnel : la moitié des patients sont porteurs d'un lymphome nodulaire qui dans beaucoup de centres, en France, sont traités d'une part sur une période de 12 mois comportant les médicaments de référence auxquels s'associe de l'Interféron pendant toute cette période. »

En somme on nous dit : ne vous plaignez pas, grâce à nous vous allez de plus faire des économies, ce qui est faux.

- Dans un autre essai dont le promoteur est un laboratoire pharmaceutique, le protocole est ainsi rédigé à propos de la fourniture des produits :

« Les capsules du produit A seront fournies par le laboratoire Untel. Le produit B et le Produit C sont à la charge des hôpitaux participant à l'étude. »

Le laboratoire en a donc décidé ainsi, nous nous trouvons dans une situation où l'on nous impose et où nous n'avons qu'à obéir. On est carrément mis devant le fait accompli.

- Notons un autre essai où le médicament « will be supplied as standard of care by each center ». C'est une étude dont le promoteur est un laboratoire pharmaceutique qui impose que...

- Dans un essai on peut lire : « Le laboratoire a consenti à fournir gratuitement la molécule X pendant la durée de l'essai ». L'utilisation de ce terme « consenti » sous-entend que nous sommes en position d'infériorité par rapport au laboratoire : on a l'impression de devoir mendier le produit, de s'en contenter et de s'estimer heureux.

- Dans un autre, « le laboratoire fournira la molécule gracieusement jusqu'à commercialisation. ». La tournure de la phrase fait passer cette disposition comme un acte de générosité de la part du laboratoire, mais il faut savoir que ce dernier ne pouvait pas la vendre avant commercialisation, il ne pouvait faire autrement que de la donner...

- Enfin un dernier laboratoire, dont un médicament coûteux était requis dans un essai dont le promoteur était un hôpital, a proposé des conditions préférentielles pour l'essai en question : pour 4 patients inclus, le laboratoire accordait un 5ème traitement gratuit. Ce rabais était exposé noir sur blanc dans une lettre folklorique. Où l'essai clinique devient marchandage...

Le caractère autoritaire est malheureusement la plupart du temps de mise, et ceci est très déplorable. En effet les relations pourraient être bien plus agréables si les « décideurs » prenaient le soin de discuter, de prévenir les différents acteurs concernés. Ils devraient expliquer leurs choix, les argumenter et non pas les imposer sèchement par écrit.

Cette attitude est un mauvais départ, non pas dans l'essai clinique et son déroulement, mais dans le côté relationnel qui manque si souvent dans notre quotidien et notre profession. Soyons humains avant tout, et discutons des problèmes. Il est vrai par exemple qu'une association se portant promoteur d'une étude ne peut évidemment pas en financer la totalité. Elle se repose donc essentiellement sur deux arguments : le premier est que le patient sans entrer dans l'essai aurait bénéficié du traitement, et le second repose sur la générosité des différents hôpitaux.

La rédaction du protocole s'appuyant sur ces deux arguments, les pharmaciens hospitaliers reçoivent donc un document leur imposant telle et telle chose. La réaction somme toute normale et logique du pharmacien qui se trouve dans une situation de mise devant le fait accompli (j'impose, tu disposes), est de se mettre sur la défensive. En effet, une consultation téléphonique, une lettre explicative préalable demandant un avis sur la question du financement aurait été la bienvenue, et aurait sûrement favorisé les rapports entre les différentes parties. On verrait beaucoup moins de situations conflictuelles, et certains essais ne connaîtraient peut-être pas autant de problèmes pour démarrer. Mais n'oublions en aucun moment que derrière tout ça il y a des patients qui attendent de nous les soins qui les soulageront et leur apporteront un « mieux-être ». Mettons nous à leur place ne serait-ce qu'une minute...

## **5/ Essais déguisés**

Il est important d'aborder à présent un chapitre dénotant l'art et la manière de contourner les problèmes dont certaines personnes peuvent faire preuve. Prenons l'exemple d'un essai développé précédemment, l'essai n°9 au paragraphe 2/ e/. Pour des raisons décrites dans l'analyse de cet essai, cette étude a été temporairement arrêtée.

La molécule E est commercialisée dans certains pays d'Amérique latine et d'Europe, et peut être obtenue en France par le biais d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'Agence du Médicament. Ainsi devient-il aisé d'obtenir cette molécule en ATU, et de lui associer la molécule , prescrite tout simplement dans son indication et fournie par la pharmacie de l'établissement hospitalier.

On peut ainsi voir, mais sans être en mesure d'en apporter de preuve matérielle, que l'essai clinique qui sortait du cadre des dispositions financières prévu par la loi Huriet, est apparemment réalisé avec cette fois un hôpital qui fournit les 2 molécules...

Par ailleurs, il arrive qu'une ATU nominative soit refusée par la Commission d'Evaluation. Que serait-il arrivé si le traitement avait été décidé dans le cadre de l'essai clinique avec hôpital promoteur ? Là encore, à qui la responsabilité ?

Pour information, rappelons que le coût de la molécule E, qui est une ATU payante, par patient, s'élève à 23 400F hors taxes, pour 6 mois de traitement...

Rappelons également que cette molécule coûtait 18F l'unité au lieu de 26F avant qu'elle ne soit rachetée par le laboratoire actuel. On a la nette impression que certains laboratoires profitent de cette manne qu'est l'argent public...

## **6/ Information pharmacien incomplète**

Dans la majorité des essais cliniques, les documents nécessaires à l'information du pharmacien sont fournis par le promoteur suffisamment à l'avance pour que ce dernier puisse prendre connaissance de l'étude avant sa mise en route. De la même manière les attachés de recherche clinique dépêchés par les promoteurs remplissent la plupart du temps pleinement leur rôle.

La plupart des situations au cours desquelles l'information donnée au pharmacien est incomplète est retrouvée dans les essais dont les promoteurs ne sont pas des industries

pharmaceutiques. En effet, le manque de moyens financiers des associations par exemple fait que les visites de mise en place et de suivi de l'essai n'ont pas lieu. Les seules informations reçues par le pharmacien sont sur papier : le type de dispensation, la gestion des dispensations ne sont pas définies, et l'essai clinique débute sans entente préalable entre les différents acteurs. La qualité de tels essais est certainement diminuée par ce procédé.

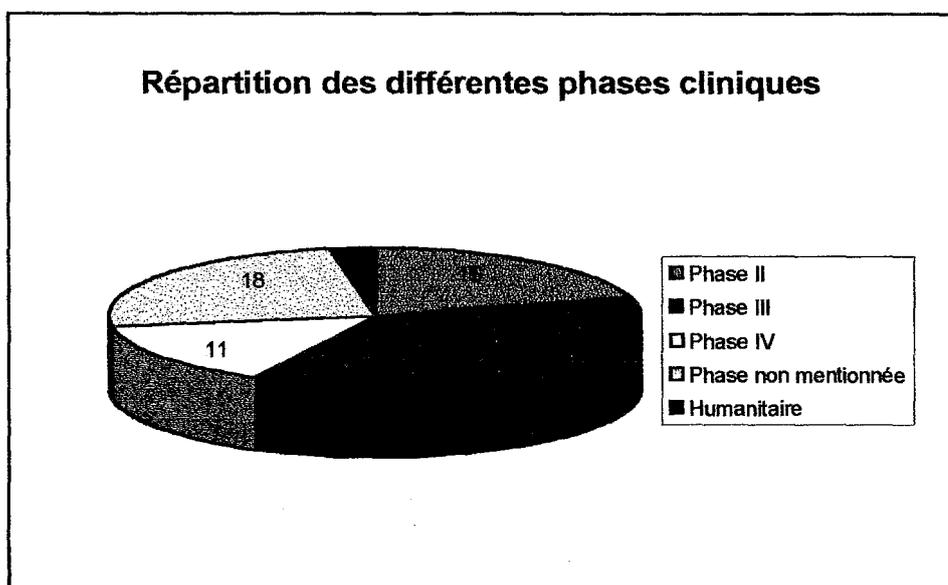
Une perte de temps en personnel au niveau de la pharmacie est fréquente : on cherche à joindre les investigateurs de notre centre, on écrit au promoteur pour obtenir des informations, la dispensation est parfois difficile à réaliser car on n'en connaît pas les modalités exactes.

Par ailleurs nous avons même assisté à la mise en place de 2 essais pour lesquels nous n'avons reçu que les produits (essais n°65 et 25) : pas de protocole, pas de brochure investigateur, pas d'attestation d'assurance, pas d'avis de Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale, pas de visite de mise en place. Pour l'essai n°65, il a fallu insister pour obtenir la photocopie de résumé du protocole, et nous n'avons toujours pas la totalité des éléments réglementaires. Le promoteur de cette étude est notre propre centre hospitalier...

Cette situation rejoint la question que nous nous posions dans la présentation des objectifs, concernant le travail de Y. Bogaievsky (38) : un essai clinique standard coûte 6 millions de francs. Un hôpital, ou une association, ne peut engager une telle somme dans un seul essai. La qualité des essais cliniques dont les promoteurs ne sont pas des laboratoires pharmaceutiques est-elle diminuée?

#### **7/ Les essais de phase IV**

Comme le montre le schéma suivant, sur les 73 essais étudiés, 11 concernaient des essais de phase IV.



Le débat sur les essais cliniques de phase IV a souvent été à l'ordre du jour depuis quelques années. Un seul d'entre eux (n°22) a été à l'origine d'une dépense injustifiée pour l'argent public. Il est vrai que certains essais de phase IV sur ces onze-là seraient discutables, mais limitons-nous à rester dans le domaine étudié : les dispositions financières. Nous laisserons donc de côté l'analyse de ces 11 essais.

#### **IV CAS PARTICULIERS**

Dans ce chapitre, nous allons soulever un certain nombre de questions à propos des différents comportements des promoteurs face à des situations semblables.

##### **1/ Evaluation de nouvelles associations en chimiothérapie**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'évaluation de nouvelles modalités de traitement concernant les médicaments cytotoxiques est souvent réalisée sans satisfaire pleinement à la loi Huriet-Sérusclat.

Comme le rapporte S. Ferry (17), la fourniture de tous les médicaments par le promoteur peut être parfois discutable. Dans notre pratique nous avons pu confronter des essais concernant la chimiothérapie. Ainsi un laboratoire promoteur (essai n°38) a testé une nouvelle molécule en association avec un traitement de référence versus 2 traitements de référence différents. Là où

certain promoteurs n'auraient fourni que la nouvelle molécule en prétextant que le patient, s'il n'avait pas été inclus dans l'étude, aurait de toutes manières bénéficié du traitement de référence, ce laboratoire, au contraire, fournit tous les produits à l'étude. Ces produits sont étiquetés conformément à la législation prévue dans le cadre de la recherche biomédicale, contrairement à d'autres essais. En effet, rappelons que l'étiquetage des produits à l'étude doit comporter un certain nombre d'indications réglementaires. Quand les produits sont à la charge de l'hôpital, cet étiquetage n'est donc pas conforme.

Devons-nous donc tirer notre chapeau à ce laboratoire qui réalise son étude consciencieusement et dans un souci de conformité à la législation en vigueur, ou devons-nous condamner les promoteurs qui n'ont pas cette démarche ? Pour ma part je pense que nous n'avons pas à féliciter le premier qui fait juste son travail comme il doit le faire, mais nous avons plutôt à lutter pour que tous les promoteurs aient cette même démarche.

Mais l'évolution actuelle dans ce genre de situation étant une tendance à ne pas fournir les médicaments associés, les promoteurs qui sont encore en conformité avec la loi ne risquent-ils pas de changer leur attitude dans un avenir proche ? D'autant plus qu'aucune sanction n'est prise quand le promoteur est « hors-la-loi »...

Un autre cas particulier qui méritait d'être mentionné est l'essai n°65. Cet essai a été largement développé au paragraphe III 1/ b/. La partie commentaires et réflexions a quant à elle juste fait mention d'un fait surprenant que nous proposons de détailler à présent.

La pharmacie de notre établissement a vu démarrer un essai clinique de phase II (n°31) visant à évaluer l'efficacité d'une association de deux molécules, dont une n'ayant pas l'AMM, chez des patients atteints d'une hémopathie maligne en rechute après une première ou deuxième ligne de traitement. Le protocole prévoyait l'inclusion de 40 patients au niveau national, devant bénéficier d'un schéma thérapeutique associant :

- molécule 1 (ayant l'AMM) et molécule 2 pendant 12 mois. Le laboratoire promoteur, qui jusqu'alors a toujours été exemplaire dans notre établissement par rapport au respect de la loi Huriet-Sérusclat, fournissait tous les produits à l'étude.

Par ailleurs le passage de l'ARC a permis une mise en place efficace de l'étude, que ce soit au niveau administratif comme au niveau pratique.

Quelques mois plus tard nous recevons de ce promoteur un colis pour essais cliniques qui contenait les boîtes de la molécule 2. Après avoir contacté le service concerné, nous avons appris qu'un nouvel essai avait démarré dans ce service. Le premier patient était déjà inclus et nous recevions la première partie de son traitement.

Dans ces 2 essais, les traitements sont identiques, les 2 pathologies sont très proches (2 variantes d'un type de leucémie).

Nous n'avons aucunement été prévenus de la mise en route de l'étude contrairement à ce qui est prévu par les articles L.595-9 et R-5124-1 du code de la santé publique.

Il a fallu insister à plusieurs reprises pour que le service daigne nous adresser un protocole : en guise de protocole nous n'avons reçu que 5 photocopies : pages 51, 52, 53, annexes 2-1 et page de garde du protocole.

Rappelons que c'est notre propre établissement qui est promoteur. Y a-t-il eu des problèmes de communication, volonté de dissimuler, négligence de la part des investigateurs, méconnaissance de la loi et des devoirs de chacun? Toujours est-il que l'essai a bel et bien démarré.

La question se posant est pourquoi le laboratoire, jusqu'alors exemplaire en matière d'essais cliniques, a-t-il deux de ses essais dans un même service d'un même établissement, dans une pathologie quasi-identique mais selon des schémas d'administration différents, et pourquoi fournit-il seulement les deux produits dans le premier essai dont il est promoteur. Que s'est-il passé pour qu'il ne se porte pas promoteur dans cette deuxième étude?

Cet exemple n'est-il pas, peut-être, un exemple de la mise en garde figurant en début de ce chapitre, c'est-à-dire que la vulgarisation des « promoteurs-délégués » ne connaissant pas d'obstacles ni de sanctions, tente de plus en plus de laboratoires qui ont tout à gagner dans ce type de démarche ?

## **2/ Non fourniture des produits de l'essai**

Les résultats d'une étude clinique ne peuvent être pris en compte que si le promoteur peut justifier d'une méthodologie irréprochable et de moyens d'analyse adéquats. Un des impératifs méthodologiques est, tant que faire se peut, l'homogénéité des traitements. En effet une diversité dans les lots de fabrication par exemple peut constituer un biais lors de l'interprétation des résultats. Un seul lot de fabrication dans ce cas pour toute l'étude est le schéma idéal, qui permet de supprimer le biais.

Pour pallier cela, la loi Huriet-Sérusclat impose par les articles R-5123 du CSP et R-5122 du CSP l'étiquetage de tous les médicaments de l'étude + la communication des numéros de lots et de péremption à tous les investigateurs.

En suivant ce raisonnement; il apparaît alors irréfutable qu'un promoteur qui ne prend pas la peine de fournir tous les médicaments de l'essai, introduit forcément un biais dans ses résultats. En effet les pharmacies des différents centres investigateurs vont fournir des médicaments de différents lots, et au-delà des considérations financières, la méthodologie de l'essai devient critiquable. Le promoteur sanctionne volontairement la qualité de son étude et de ses résultats, ce qu'il ne mentionnera sûrement pas par la suite.

Que dire alors d'un essai pour lequel un des produits non fournis est une préparation magistrale ? Nous avons été confrontés à un tel cas mais pas pendant la durée d'étude de 12 mois que nous nous étions fixée; c'est pourquoi je ne développerai pas cet essai, mais il était important de le mentionner ici, pour montrer jusqu'où peuvent aller les choses : imaginons le nombre de biais introduits si chaque pharmacie fabrique ses gélules à sa manière... C'est là où l'on peut douter du sérieux de certains essais cliniques, et du rôle de certains CCPPRB qui visiblement ne sont pas gênés outre mesure par ce type de méthodologie.

Donc en faisant abstraction des considérations financières, retenons que la non-fourniture d'un médicament peut être un biais dans un essai, en altérer la qualité méthodologique, et avoir un retentissement lors de l'exploitation des résultats.

### **3/ Attitudes contradictoires**

Le problème de la fourniture des produits de l'essai se posant régulièrement, on peut lire ou entendre dire parfois : le produit est commercialisé, le promoteur n'est donc pas tenu de le fournir. Où est-ce écrit dans la législation ? La législation impose en effet au promoteur de fournir tous les produits de l'étude. Un produit qu'il soit associé ou déjà commercialisé, ou les 2 à la fois, doit donc être fourni, et n'a pas de raisons d'échapper à la règle. Certains promoteurs interprètent la loi comme cela les arrange. Si un produit déjà commercialisé ne devait pas être à la charge du promoteur, soyons sûrs que quasiment aucun laboratoire ne ferait de cadeaux aux hôpitaux. Il faudrait alors m'expliquer pourquoi la majorité d'entre eux fournissent les médicaments, un des plus consciencieux d'entre eux nous fournissant même à chaque nouvelle étude la feuille pré-remplie, figurant en Annexe 11, et rappelant les devoirs à remplir par un promoteur au cours d'un essai clinique.

Il faut reconnaître que ce laboratoire promoteur applique la loi Huriet-Sérusclat vis-à-vis de l'approvisionnement en médicament, et nous rappelle qu'il remplit bien ses devoirs :

1- Information du Pharmacien (article R-5124-1 du CSP)

2- Fourniture de tous les produits nécessaires à l'essai (article R-2038 du CSP)

3- Etiquetage conforme ou contre-étiquetage conforme (article R-5123 du CSP) qui bien souvent n'est pas réglementaire...

Si seulement tous les promoteurs pouvaient s'inspirer de ce modèle...

## **V LES DEPENSES INJUSTIFIEES**

### **1/ Nombre d'essais concernés**

Nous avons constaté que 17 essais cliniques sur 73 « pêchaient » par les modalités des dispositions financières.

En 1993 dans ce même hôpital, sur 175 essais en cours sur une même période, seulement 1 essai ne comprenait pas la fourniture de tous les médicaments (28)!

### **2/ Nombre de laboratoires pharmaceutiques concernés.**

Au total, 10 laboratoires sont concernés par les 17 essais.

1 laboratoire est concerné par 6 essais

3 laboratoires sont concernés par 2 essais (dont 2 laboratoires impliqués dans un même essai)

6 laboratoires sont concernés par 1 seul essai

### **3/ Bilan financier total et par laboratoire pharmaceutique concerné**

Dans ce chapitre nous allons détailler le bilan financier par laboratoire concerné et le bilan total.

a/ Bilan financier par laboratoire pharmaceutique concerné

Il convient de définir au préalable ce que l'on entend par « laboratoire pharmaceutique concerné » : comme on a pu le sous-entendre à diverses reprises au cours de l'analyse des différents protocoles, certains laboratoires sont impliqués dans plusieurs essais dont ils ne sont pas promoteurs. Nous avons donc fait abstraction des promoteurs du genre Association, CHU... pour dresser le bilan des laboratoires pharmaceutiques qui se dissimulent derrière.

Voici les chiffres que nous pouvons ainsi avancer :

Laboratoire	Nombre d'essais	Coût Hôpitaux en francs
1	6	47 352 618
2	1	239 289
3	2	6 377 154
2+4	1	11 116 665
4	1	non chiffré
5	1	4 694 823
6	1	29 797
7	1	210 276
8	1	non chiffré
9	1	50 544
10	1	117 005

Chacun des laboratoires est représenté par un chiffre.

b/ Bilan total

Le coût en médicaments des 17 essais non conformes par rapport aux dispositions financières relatives à la loi Huriet-Sérusclat mis en place au CHU de Grenoble sur l'année (période d'analyse) devraient représenter pour les hôpitaux, si ils sont réalisés conformément aux protocoles, la somme totale de 70 188 164 F.

N°ESSAI	COUT TOTAL ESSAI
54	14 136 244,00
65	239 284,80
35	3 117 816,00
73	4 403 532,00
48	3 597 495,00
6	non chiffré
25	4 694 823,00
64	29 797,20
66	11 116 665,60
9	6 734 482,60
21	11 639 846,40
72	8 126 730,00
45	210 276,00
23	non chiffré
34	50 544,00
3	1 973 622,00
22	117 005,27
<b>TOTAL</b>	<b>70 188 127,87</b>

Il est à noter que 2 essais n'ont pas fait l'objet d'une estimation pour cause de caractère aléatoire du traitement (essais n° 6 et n° 23).

Par ailleurs, remarquons que la plupart de ces essais se sont déroulés et sont encore en « activité ». Certains d'entre eux ont suscité des réactions de certains pharmaciens et de certaines administrations hospitalières, et n'ont pas encore débuté (certains ne débuteront peut-être pas).

Il convient donc de nuancer ces chiffres, pour les raisons suivantes :

- les prix sont calculés par rapport aux résultats des marchés, et donc des prix consentis au CHU de Grenoble en 1997. Ils peuvent varier d'un établissement à l'autre.

- certains résultats présentés anticipent la réalisation de l'essai. Il faut savoir que certaines études n'ont pas encore véritablement « débuté », elles n'ont pas encore inclus de patients, notamment pour des raisons financières non réglementaires.

- les données concernant taille, poids et surface corporelle utilisées sont des valeurs moyennes, qui ont été appliquées pour calculer les doses administrées.

- dans certains essais des posologies pouvaient être modifiées ou bien le nombre d'inclusions pouvait varier en fonction d'analyses intermédiaires. Dans ces cas-là, des coûts moyens ont été calculés, ce qui constitue une limite dans l'évaluation des coûts.

### c/ Conclusion

La mise en application de la loi Huriet-Sérusclat a certes mis un terme aux habitudes qui étaient souvent de coutûme dans la pratique des essais cliniques : peu d'information à l'administration, au pharmacien, au patient.

Dès lors que la gestion des essais cliniques a été confiée au pharmacien hospitalier, il a été aisé de pouvoir quantifier cette activité pour laquelle on n'avait que des idées approximatives (49). Ainsi certains auteurs ont-ils pu s'empresse de mener des enquêtes sur les « économies » réalisées par les hôpitaux grâce à la loi Huriet. On retiendra en particulier le travail de J. Guigue (28). Cet auteur a évalué « l'économie immédiate » réalisée par le CHU de Grenoble grâce à la fourniture des médicaments par les promoteurs. Le principe de cette évaluation est simple : pour chaque patient inclu dans chaque essai, l'auteur a évalué le coût auquel serait revenu le patient s'il avait été traité conventionnellement par un traitement de référence. Ainsi le CHU de Grenoble aurait réalisé une économie immédiate d'au moins 4 156 274 francs (6 essais n'ont pas fait l'objet de cette évaluation car présentaient un produit innovant sans traitement de référence, donc non chiffrable).

Sur 175 essais, 1 promoteur n'avait pas fourni les médicaments à l'étude, ce qui avait coûté 329 769 F au CHU.

Il y a deux façons d'interpréter ces chiffres : soit on se place dans l'optique de l'auteur et dans ce cas on considère qu'effectivement le CHU a réalisé des économies par rapport à l' « avant Huriet-Sérusclat », soit on considère que le CHU a réalisé une dépense non justifiée de 329 769 F due au promoteur qui n'a pas respecté la loi Huriet-Sérusclat.

Là où certains voient une économie, d'autres peuvent voir des dépenses? Pour ma part, je me place par rapport à la loi et je considère que le CHU a dans ce cas subi une dépense non justifiée.

## VI PROPOSER UNE PROCEDURE DE CONFORMITE DE L'ESSAI

Les résultats que nous exposons dans ce travail en termes de surcoût mettent en évidence la nécessité de réagir face à ces situations. Il convient de mettre en place un « frein », tout au moins d'en faire la tentative, aux enfreintes à la loi Huriet-Sérusclat. Il est vrai que notre mission n'est pas de faire appliquer la loi (des personnes sont là pour ça), mais nous devons veiller et vérifier si elle est appliquée. En effet au-delà de l'aspect « application de la loi », nous avons pu voir au cours de ce travail, que des investigateurs entraînaient avec eux la responsabilité d'un certain nombre d'acteurs dans des essais cliniques testant des médicaments sans AMM; ces acteurs ont quand même leur mot à dire dans ce genre de situation, et sont en droit de demander des éclaircissements.

Par ailleurs ces essais non conformes à la loi Huriet-Sérusclat représentent comme on l'a vu une source de dépenses. Ces dépenses font par ailleurs l'objet d'une note dans la circulaire DPHM/01/08 90-4 du 24 octobre 90 (50), et dans le guide des textes législatifs et réglementaires (9). En effet nous nous permettons ici de rappeler au lecteur qu'un des intérêts de l'intervention du pharmacien hospitalier est d'éviter les essais occasionnant des dépenses injustifiées. Le terme injustifié est valable dans le sens où l'on se place relativement à l'application de la loi Huriet-Sérusclat. Il est vrai que par rapport au patient qui va être traité, les dépenses sont la plupart du temps justifiées. Mais il ne faut pas se servir de cet argument pour les mobiliser.

Le problème se posant alors est celui des moyens à mettre en oeuvre pour parvenir à maîtriser ces essais cliniques. En effet quel est le poids d'un pharmacien face à un essai clinique multicentrique, comprenant 25 ou 30 hôpitaux investigateurs? Le meilleur moyen est l'information des autres acteurs, et parfois même les investigateurs, la mobilisation...A ce propos, je me permettrai de raconter ici une petite anecdote très révélatrice et montrant la nécessité de cette communication et de cette collaboration entre les différents acteurs hospitaliers. Au cours de l'essai n°54 développé précédemment (paragraphe III 1/ a/), le co-investigateur s'occupant de l'essai sur notre CHU au niveau du service clinique ne comprenait pas l'opposition de la pharmacie à la réalisation de cet essai. La situation devenait tendue et une entrevue fut prévue. L'incompréhension de notre attitude fut rapidement remplacée par un total approbement.

Nous avons simplement expliqué à ce médecin :

- 1- que le promoteur d'une étude doit mettre à disposition les produits de l'étude.

2- que le laboratoire concerné a des intérêts dans plusieurs essais similaires dont il n'est pas le promoteur officiel.

3- que l'association testée comporte cette même molécule plus une molécule commercialisée par ce même laboratoire.

4- qu'il vient juste de racheter la molécule à l'étude à un autre laboratoire pharmaceutique.

5- que le protocole, comme par hasard, prévoit exclusivement l'utilisation de la molécule commercialisée alors qu'un équivalent existe et est commercialisé par un autre laboratoire.

6- que le bénéfice sur l'essai dû à l'utilisation de la molécule commercialisée est de 14.136.244,00F.

7- que ce laboratoire se « spécialise » dans ce genre d'essais.

8- que cette situation est de plus en plus fréquentée.

Il faut dire ce qui se passe, comment cela se passe, sans voir dans cette démarche une quelconque « dénonciation ». C'est dans cette optique que nous proposons la démarche suivante qui se veut être une formule pratique destinée à éviter les abus et les dépenses injustifiées en matière d'essais cliniques.

Cette proposition ne concerne nullement la mise en place et ses modalités, le recueil des documents administratifs requis avant la mise en route de l'essai : c'est seulement ce que l'on pourrait nommer un « complément », qui est relatif aux dispositions financières prévues par la loi Huriet-Sérusclat.

La réalisation systématique d'une lettre à la Direction serait nécessaire.

1 Contenu de la lettre à la Direction : la pharmacie, pour chaque essai mis en place, devrait informer la Direction, en évaluant :

- le coût du traitement pour 1 patient
- le coût du traitement pour l'essai
- le coût du traitement pour le CHU

2 Il serait par ailleurs souhaitable que chaque fois que l'administration prend connaissance de la mise en place d'un essai par un promoteur (même si le promoteur est le CHU), elle en informe le service de pharmacie de manière systématique.

**CONCLUSION**

**MEMOIRE SOUTENU PAR : Monsieur Philippe PY**

**TITRE :       Financement des essais cliniques et loi Huriet-Sérusclat :  
                  analyse sur une année au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble**

### **CONCLUSIONS**

A travers l'analyse des essais cliniques mis en place sur une année sur le CHU de Grenoble, nous avons pu établir un certain nombre de constatations quant au déroulement des essais cliniques.

La constatation principale que l'on peut faire concerne l'inadaptation de la loi par rapport aux modalités de financement des essais cliniques en France. Il semblerait que certains promoteurs privés aient trouvé le moyen de contourner les textes, soit en interprétant la loi à leur convenance, soit, ce qui est plus grave, en profitant d'un courant actuel qui favorise la sollicitation de « promoteurs-délégués », ces derniers étant des associations, des fédérations, des groupes d'études, des hôpitaux....

Le bilan financier présenté montre une dérive du financement des essais cliniques. Il convient quand même de nuancer ces chiffres, pour les raisons décrites dans la discussion.

Toutefois, cet état des lieux soulève nombre d'interrogations. En effet, nous avons pu constater que dans une même situation, deux promoteurs différents peuvent adopter des attitudes opposées vis-à-vis de l'application de la loi concernant la fourniture des produits. L'un les fournit, l'autre non. Quelle est alors l'attitude de ce dernier par rapport à l'article R-5122 du CSP qui l'oblige à fournir aux investigateurs les numéros de lot et les dates de péremption de tous les médicaments utilisés dans l'essai? Il n'est pas en mesure de remplir ce devoir, et personne ne s'en soucie...

Dans le domaine de la recherche biomédicale des audits sont régulièrement pratiqués, à la demande du promoteur ou de l'Agence du Médicament, et la qualité du travail de chaque acteur est analysée et évaluée rigoureusement. Ne pourrait-on pas voir naître un organisme, ou un comité ou autre commission qui serait chargé de mener des « audits » particuliers dans les hôpitaux, et qui aurait pour mission de contrôler la conformité des essais cliniques à la loi?

Nous l'avons vu, l'argent de la collectivité sert à financer des essais cliniques dont bénéficieront des sociétés privées par la suite. Cela n'est pas normal à notre sens, et doit faire l'objet de toute l'attention des acteurs hospitaliers pour éviter de telles situations.

De plus, à notre avis, mais cela peut être débattu, les responsabilités prises par un CHU qui se porte promoteur d'un essai clinique ne sont pas justifiées.

Par ailleurs, ne faudrait-il pas prévoir des sanctions pour non-respect des dispositions financières prévues par la loi Huriet?

Enfin une interrogation qui ne parvient pas à trouver réponse : que peut et que doit faire un acteur des essais cliniques qui se rend compte d'une « entorse » à la loi Huriet, et plus particulièrement vis-à-vis des dispositions financières?

Dans quelle mesure doit-il intervenir, et peut-il refuser son implication dans un essai clinique?

Autant de questions en suspens, qui se posent régulièrement et pour lesquelles nous restons sans réponse...

Devons-nous attendre que se produise un incident ou un accident au cours d'un essai clinique avec mise en cause de la responsabilité d'un acteur hospitalier pour que l'on reconsidère le problème?

A la manière du procès du sang contaminé, de la polémique sur les hormones de croissance, ne sera-t-on pas un jour à la recherche de responsables à qui on reprochera de n'avoir rien dit ni rien fait pour changer les choses? Ne pourrait-on pas reprocher un jour aux pharmaciens et aux directions hospitalières d'avoir « laissé passer » des irrégularités financières quant aux essais cliniques?

Il faut devancer les problèmes, et, par rapport aux dispositions financières de la loi Huriet-Sérusclat, il devient nécessaire et urgent de :

- premièrement : donner les moyens d'intervention et définir clairement les devoirs de chacun face à une situation irrégulière
- deuxièmement : favoriser une collaboration étroite dans le binôme que constituent la pharmacie et l'administration

- troisièmement : reconsidérer le problème des essais cliniques financés par la collectivité, et adapter la loi en conséquence
- quatrièmement : définir des sanctions à l'encontre des « hors-la-loi »

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 11 mai 1998.

LE DOYEN

A. FAVIER



LE PRESIDENT DE THESE

M. DELETRAZ-DELPORTE

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "M. Deletraz-Delporte", with a horizontal line underneath.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) Loi n°88-1138 du 20 Décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. J.O., 22 Decembre 1988.
- (2) Ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967, modifiant certaines dispositions du livre V du Code de la Santé Publique relatives à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instituant une communauté économique européenne (J.O. 28 sept., p.9553).
- (3) : Décret n° 72-1062 du 21 novembre 1972, précisant les conditions d'application de l'article L.601 du Code de la Santé Publique relatif aux médicaments spécialisés et modifiant, en conséquence, les articles R-5117 à R-5144 dudit Code (J.O. 30 nov. 1972, p.1245).
- (4) Directive n°75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments. JOCE, n°L-147/1 du 9 juin 1975.
- (5) PREVALET F. La loi Huriet au quotidien : point de vue du promoteur, de l'investigateur, du pharmacien hospitalier. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Joseph Fourier - Grenoble I, 1992.
- (6) Code Civil. Paris : Dalloz, 1987-1988.
- (7) Code pénal . Nouveau code pénal. Ancien code pénal. Paris : Dalloz, 1995, 93<sup>e</sup>édition.
- (8) VILLAY R. : Déontologie médicale. Paris : Masson, 1982.
- (9) Guide des textes législatifs et réglementaires (France), Tome II, Septembre 1991.
- (10) MARTIN P.M. : Droit international public. Paris : Masson, 1995.
- (11) HOERNI B. : Ethique et déontologie médicale. Paris : Masson, 1996.

- (12) DEMAREZ JP, SPRIET A, DUPIN-SPRIET T. Environnement légal et réglementaire des essais cliniques de médicaments. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie*, 37-040-B-60, 1996, 8 p.
- (13) Bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments. Ed : Direction des journaux officiels, 1987. Coll. Vol : Bulletin of, 87-32 bis.
- (14) Code de la Santé Publique. Paris : Dalloz, 1995, 11<sup>o</sup> édition.
- (15) CALES P. Recherche biomédicale et loi Huriet : renouveau ou récession de la recherche clinique ? *Gastroenterol Clin Biol*, 1991; 15, 471-475.
- (16) GUERIN C, HAZEBROUCQ G. Essais cliniques des médicaments : loi Huriet-Editions Techniques-Encycl Méd Chir (Paris-France), Thérapeutique, F.a. 25-001-A-10, Ophtalmologie, F.a. 21-850-D-10, 1995, 3p.
- (17) FERRY S. : Gestion et dispensation du médicament dans les études cliniques. Rôle et obligations du pharmacien hospitalier. *Le Pharmacien Hospitalier*, 1989; 98 : 17-25.
- (18) GOUBIER C., FERRY S., CORNETTE C. : Gestion et dispensation des médicaments des essais cliniques par le pharmacien hospitalier. Bilan d'une enquête. *La Pharmacie Hospitalière Française*, 1992; 100 : 1779-1788.
- (19) BONFILS S. Entrée de la loi Huriet dans les moeurs médicales : le parcours du combattant. *Presse Méd*, 1991; 20 : 441-2.
- (20) MANCRET RC, FAURE P. Conséquences pour l'hôpital public de la loi du 20 décembre 1988 (loi Huriet), relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Ann pharmaceutiques françaises*, 1991; 49; 1 : 18-23.
- (21) MARTY J, PIETTE JC. La loi Huriet et la recherche clinique, du bon et du moins bon. *Rev Prat*, 1992; 42; 19 : 2477-2479.

- (22) RICHART F. : aspects juridiques de la loi sur la protection des personnes se prêtant à des essais cliniques pour des médicaments, un exemple du rôle du pharmacien hospitalier. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Lille II, 1993.
- (23) TABOULET F. : Grandeurs et servitudes de la loi Huriet. Industrie Santé/ACIP, 1992; 166 : 4-8.
- (24) HURIET C. : loi Huriet, l'opinion du sénateur Claude Huriet. Gastroenterol Clin Biol, 1992; 16 : 284-285.
- (25) DEMAREZ J.P. : Loi Huriet-Sérusclat. Un bilan globalement positif. La Revue Prescrire, 1998; 18; 183 : 318.
- (26) BORRICAND J. : commentaire de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Recueil Dalloz Sirey, 1989; 26° cahier-chronique : 167-178.
- (27) THOUVENIN D. : la loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme ? Actualité Législative Dalloz, 1989; 10° cahier-comm.légis : 89-128.
- (28) GUIGUES J. : valorisation des essais cliniques au CHU de Grenoble; évaluation économique. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Joseph Fourier- Grenoble I, 1995.
- (29) LIEVRE M. : modification de la loi du 20/12/88 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Thérapie, 1995; 50 : 163-170.
- (30) GOUBIER-VIAL C., FERRY S. : analyse méthodologique des essais cliniques de phase IV entrepris à l'hôpital après la loi Huriet. Thérapie, 1995; 50 : 151-162.
- (31) BARRIAL-GATT C. : mise en application de la loi Huriet-Sérusclat dans le domaine de la recherche publique à Marseille. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Marseille, 1993.

- (32) CHARPAK Y. : Loi Huriet-Sérusclat. La Revue Prescrire, 1997; 17; 177 : 700-702.
- (33) CHABERT-PELTAT C. : la recherche biomédicale et la protection des personnes. Gazette du palais. Vendredi 31 Janvier, samedi 1 février 1992 : 22-28.
- (34) Le Robert dictionnaire d'aujourd'hui. Paris : Club France-Loisirs, 1995.
- (35) FUNCK-BRENTANO C. : Difficultés d'application des lois encadrant la recherche clinique en France. La Lettre du Pharmacologue, 1998; 12; 2 : 33-39.
- (36) CALES P. : loi Huriet; précisions et informations complémentaires sur la loi Huriet. Gastroenterol Clin Biol, 1992; 16 : 284.
- (37) DAHAN R. : Recherche biomédicale et loi Huriet. Gastroentérol Clin Biol, 1992; 16 : 284.
- (38) BOGAÏEVSKY Y. : coût d'un essai clinique. La Lettre du Pharmacologue, 1993; vol 7; 4 : 101-103.
- (39) HENRY J.F. : la fraude et l'essai clinique. La Lettre du Pharmacologue, 1992; vol 6; 41 : 79.
- (40) La loi du 20 décembre 1988. Deux aspects sensibles : les phases IV/le volontaire malade. La Lettre du Pharmacologue, 1990; vol 4; suppl. au n°3.
- (41) GRIBEAUVAL J.P. : l'essai thérapeutique en médecine de ville : les nouvelles réglementations. Prescrire, mai 1990; 10; 96 : 202-206.
- (42) DANGOUMEAU J. : expérimentation clinique : essais thérapeutiques, pharmacovigilance, pharmacologie clinique. Rapport du Ministère de la Santé. Février 1982.

(43) ELIA-FOEILLET S. : le pharmacien hospitalier et la recherche clinique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Nantes, 1994.

(44) Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992, modifiant le Code de la Santé Publique (J.O. 11 déc. 1992).

(45) DANGOUMEAU J. : les lots d'expérimentation clinique : préparation gestion, réglementation. Laboratoires Pharmaceutiques Problèmes Techniques, 1994; 32; 341 : 293-294.

(46) GUERIN C., HAZEBROUCQ G. : la dispensation pharmaceutique dans les essais cliniques. Thérapie, 1990; 46 : 55-59.

(47) DOROSZ P. : Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine, 1993, 3<sup>o</sup> édition.

(48) Vidal 1997. Paris : Editions du Vidal, 1997.

(49) SANG B. : La loi Huriet-Sérusclat au CHU de Grenoble. Rôle du pharmacien hospitalier. Enquête auprès des investigateurs. Grenoble I : UFR Pharmacie, 1992.

(50) Circulaire DPHM/01/08 90-4 du 24 octobre 1990 - relative au rôle des établissements de soins dans la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales - BO 90/50.

**ANNEXES**

## **ANNEXE 1**

Extraits du code civil et du code pénal

Article 1128 du Code Civil :

« Il n'y a que les choses qui sont dans le commerce qui peuvent être l'objet des conventions »

Article 309 du Code Pénal :

« Toute personne qui, volontairement, aura porté des coups ou commis des violences ou voies de fait, ayant entraîné une maladie ou une incapacité totale de travail personnel pendant plus de 8 jours sera punie...

...Il en sera de même lorsque les faits, qu'ils aient ou non entraîné une incapacité totale de travail personnel n'excédant pas 8 jours, auront été commis avec préméditation... »

Article 311 du Code Pénal :

« Toute personne qui, volontairement, aura porté des coups ou commis des violences ou voies de fait ayant entraîné la mort sans intention de la donner sera punie... »

Article 318 du Code Pénal :

« Celui qui aura occasionné à autrui une maladie ou incapacité de travail personnel, en lui administrant volontairement, de quelque manière que ce soit, des substances qui, sans être de nature à donner la mort, sont nuisibles à la santé, sera puni... »

Article 319 du Code Pénal :

« Quiconque, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements, aura commis involontairement un homicide ou en aura été involontairement la cause, sera puni... »

Article 320 du Code Pénal :

« S'il est résulté du défaut d'adresse ou de précaution des blessures, coups ou maladies entraînant une incapacité totale de travail personnel pendant plus de trois mois le coupable sera puni... »

Article R.40 du Code Pénal :

« Seront punis... :

1° les individus et leurs complices qui, volontairement, auront fait des blessures ou porté des coups, ou commis toute autre violence ou voie de fait, dont il n'est pas résulté une maladie ou incapacité de travail personnel excédant 8 jours...

...4° ceux qui, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements, auront involontairement été la cause de blessures, coups ou maladie, n'entraînant pas une incapacité totale de travail personnel supérieure à trois mois... »

## **ANNEXE 2**

Extrait du code de déontologie médicale

**Code de Déontologie Médicale promulgué par le décret n°79-506 du 28 juin 1979**

Article 18 du Code de Déontologie Médicale :

« Le médecin doit s'interdire, dans les investissements ou les interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au malade un risque injustifié »

Article 19 du Code de Déontologie Médicale :

« L'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après les études biologiques adéquates, sous une surveillance stricte et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct »

Article 24 du Code de Déontologie Médicale :

« Sont interdits : tout acte de nature à procurer à un malade un avantage matériel injustifié ou illicite... »

## **ANNEXE 3**

### **Phases cliniques des essais des médicaments**

(extrait des Recommandations de base pour la conduite des essais cliniques de médicaments  
dans la Communauté Européenne, janvier 1989)

3 OBJECTIF

La raison essentielle qui justifie la recommandation d'une base commune pour l'évaluation clinique dans la Communauté européenne de médicaments contenant un nouveau principe actif comporte deux aspects : établir la base qui permet de mettre au point les produits les plus efficaces, les plus sûrs et aux risques les plus faibles; ensuite, assurer la compréhension et l'harmonisation des exigences réglementaires et administratives en matière de conduite d'essais cliniques dans les Etats membres.

En termes plus généraux, les objectifs du présent document sont par conséquent les suivants :

- a) définir un cadre scientifique général, y compris la méthodologie de base et les principes éthiques, pour la conduite d'essais cliniques en vue d'assurer des résultats optimaux et pertinents, reconnus par les autorités de tous les Etats membres;
- b) décrire les exigences réglementaires et administratives des Etats membres régissant la conduite d'essais cliniques en vue de faciliter la tâche des entreprises pharmaceutiques et autres qui désirent effectuer des études dans plusieurs centres installés dans des pays différents;
- c) parvenir, à l'aide de ces éléments, à un plus grand degré de convergence des diverses réglementations et règles administratives régissant la conduite d'essais cliniques réalisés dans la Communauté européenne. Les résultats de ces essais pourraient donc servir ultérieurement à soutenir les demandes d'autorisation de nouveaux médicaments introduites auprès des autorités responsables des Etats membres.

DEFINITIONS

1. Médicaments

L'acceptation des termes "médicament", "spécialité pharmaceutique" et "substance" est celle qui est définie à l'article 1 de la directive du Conseil 65/65/CEE.

4.2. Essais cliniques

Dans le contexte de la présente note explicative, "essais cliniques" signifient les études effectuées chez l'homme afin d'établir ou de vérifier la pharmacodynamique, les effets thérapeutiques et/ou les effets indésirables des médicaments, ainsi que les études d'absorption, de distribution; de métabolisme et d'excrétion des substances actives (pharmacocinétique).

Généralement, les essais cliniques sont divisés en quatre phases. Il n'est pas possible de délimiter ces phases avec précision et il existe certaines divergences d'opinions quant aux détails et à la méthodologie de ces quatre phases. Sur la base de leurs objectifs, les différentes phases de la mise au point des médicaments peuvent être définies brièvement comme suit:

a) Phase I

Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en faisant le plus souvent appel à des volontaires en bonne santé. L'objectif est de procéder à une évaluation préliminaire de la sécurité et d'établir un premier profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du principe actif chez l'homme.

b) Phase II

Etudes thérapeutiques pilotes. L'objectif est de mettre en évidence l'activité et d'évaluer la sécurité à court terme du principe actif chez des patients souffrant d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif doit permettre de traiter. Les essais sont effectués chez un nombre limité de sujets et souvent, à un stade ultérieur, selon un protocole comparatif (contrôle avec un placebo, par exemple). Cette phase vise également à déterminer les doses et posologies appropriées et (si possible) de faire apparaître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'études thérapeutiques plus importantes.

c) Phase III

Essais chez des groupes de patients plus importants et, si possible, diversifiés, afin de déterminer le bilan sécurité/efficacité à court et à long terme, ainsi que pour évaluer la valeur thérapeutique globale et relative du principe actif. Il s'agit d'étudier le type et le profil des effets indésirables les plus fréquents et d'explorer les caractéristiques spéciales du produit (par exemple, interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, facteurs conduisant à des résultats différents, tels que l'âge, etc.). Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double insu randomisé, bien que d'autres méthodes puissent être acceptables, notamment pour les études de la sécurité à long terme. De façon générale, les circonstances des essais doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

d) Phase IV

Etudes réalisées après la mise sur le marché du(de) médicament(s) contenant le principe actif; il faut toutefois signaler certaines divergences concernant la définition de cette phase. Les essais de la phase IV sont réalisés sur la base des instructions données dans les autorisations de mise sur le marché, y compris la pharmacovigilance, ainsi que l'évaluation de la valeur ou des stratégies thérapeutiques. En pratique, il convient toutefois de considérer les essais cliniques (après la mise sur le marché d'un médicament) qui étudient de nouvelles indications, de nouvelles méthodes d'administration ou de nouvelles associations, comme des essais de nouveaux médicaments dont les objectifs sont similaires à ceux des essais de pré-commercialisation. En conséquence, ces essais peuvent exiger, selon les circonstances, des conditions semblables à celles décrites pour les phases I-III (voir aussi paragraphe 15).

Lors de la réalisation des essais cliniques portant sur les nouveaux principes actifs et lors de l'interprétation des résultats, il faut veiller à établir une distinction entre les effets dus au principe actif lui-même et les effets dus à une formulation particulière de ladite substance. Il peut se révéler préférable de comparer un produit contenant un nouveau principe actif avec un produit de référence autorisé plutôt qu'avec une formulation spéciale.

5. QUALIFICATIONS DES EXPERIMENTATEURS

La protection de la santé et des intérêts des patients ou des volontaires en bonne santé doit être la préoccupation primordiale de tout responsable de la mise en oeuvre d'essais cliniques.

Par conséquent :

- l'expérimentateur directement responsable d'un essai de médicament doit avoir la qualification médicale et l'expérience clinique nécessaires;
- l'expérimentateur directement responsable d'un essai de médicament doit avoir une expérience suffisante en matière d'évaluation clinique des médicaments;
- Il faut qu'un certain nombre au moins des expérimentateurs impliqués aient des compétences en matière de pathologie et de traitement clinique de la maladie ou de l'affection étudiée;
- les principes éthiques et l'intégrité professionnelle des expérimentateurs doivent être irréprochables.

6. DISPOSITIONS ASSURANT DES CONDITIONS D'ESSAI OPTIMALES

Un protocole d'essai (voir paragraphe 9) doit être élaboré et suivi, et des instructions appropriées doivent être données à toutes les personnes impliquées.

Les conditions dans lesquelles l'essai est réalisé doivent être établies judicieusement et soigneusement préparées. Elles doivent offrir des garanties de qualité suffisantes, notamment quant à la supervision des patients ou des volontaires en bonne santé, au personnel, aux installations de laboratoire (le cas échéant), aux instructions en cas d'urgence, etc.

Enfin, la répartition des responsabilités entre le promoteur, le(s) expérimentateur(s) principaux et tous les collaborateurs doit être clairement définie avant d'entamer un essai clinique.

## **ANNEXE 4**

Déclaration universelle des droits de l'homme

## 11 Déclaration universelle des droits de l'homme (1)

Date d'adoption : 10/12/1948

### PRÉAMBULE

*Considérant* que la reconnaissance de la dignité inhérente à tous les membres de la famille humaine et de leurs droits égaux et inaliénables constitue le fondement de la liberté, de la justice et de la paix dans le monde,

*Considérant* que la méconnaissance et le mépris des droits de l'homme ont conduit à des actes de barbarie qui révoltent la conscience de l'humanité et que l'avènement d'un monde où les être humains seront libres de parler et de croire, libérés de la terreur et de la misère, a été proclamé comme la plus haute aspiration de l'homme,

*Considérant* qu'il est essentiel que les droits de l'homme soient protégés par un régime de droit pour que l'homme ne soit pas contraint, en suprême recours, à la révolte contre la tyrannie et l'oppression,

*Considérant* qu'il est essentiel d'encourager le développement de relations amicales entre nations,

---

(1) 187, 204, 432.

*Considérant* que dans la Charte les peuples des Nations Unies ont proclamé à nouveau leur foi dans les droits fondamentaux de l'homme, dans la dignité et la valeur de la personne humaine, dans l'égalité des droits des hommes et des femmes, et qu'ils se sont déclarés résolus à favoriser le progrès social et à instaurer de meilleures conditions de vie dans une liberté plus grande,

*Considérant* que les États membres se sont engagés à assurer, en coopération avec l'Organisation des Nations Unies, le respect universel et effectif des droits de l'homme et des libertés fondamentales;

*Considérant* qu'une conception commune de ces droits et libertés est de la plus haute importance pour remplir pleinement cet engagement,

*L'Assemblée générale*

*Proclame* la présente Déclaration universelle des droits de l'homme comme l'idéal commun à atteindre par tous les peuples et toutes les nations afin que tous les individus et tous les organes de la société, ayant cette Déclaration constamment à l'esprit, s'efforcent, par l'enseignement et l'éducation, de développer le respect de ces droits et libertés et d'en assurer, par des mesures progressives d'ordre national et international, la reconnaissance et l'application universelles et effectives, tant parmi les populations des États membres eux-mêmes que parmi celles des territoires placés sous leur juridiction.

**Art. premier.** — Tous les êtres humains naissent libres et égaux en dignité et en droits. Ils sont doués de raison et de conscience et doivent agir les uns envers les autres dans un esprit de fraternité.

**Art. 2.** — 1. Chacun peut se prévaloir de tous les droits et de toutes les libertés proclamés dans la présente Déclaration, sans distinction aucune, notamment de race, de couleur, de sexe, de langue, de religion, d'opinion politique ou de toute autre opinion, d'origine nationale ou sociale, de fortune, de naissance ou de toute autre situation.

2. De plus, il ne sera fait aucune distinction fondée sur le statut politique, juridique ou international du pays ou du territoire dont une personne est ressortissante, que ce pays ou territoire soit indépendant, sous tutelle, non autonome ou soumis à une limitation quelconque de souveraineté.

**Art. 3.** — Tout individu a droit à la vie, à la liberté et à la sûreté de sa personne.

**Art. 4.** — Nul ne sera tenu en esclavage ni en servitude ; l'esclavage et la traite des esclaves sont interdits sous toutes leurs formes.

**Art. 5.** — Nul ne sera soumis à la torture, ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants.

**Art. 6.** — Chacun a le droit à la reconnaissance en tous lieux de sa personnalité juridique.

**Art. 7.** — Tous sont égaux devant la loi et ont droit sans distinction à une égale protection de la loi. Tous ont droit à une protection égale contre toute discrimination qui violerait la présente Déclaration et contre toute provocation à une telle discrimination.

**Art. 8.** — Toute personne a droit à un recours effectif devant les juridictions nationales compétentes contre les actes violant les droits fondamentaux qui lui sont reconnus par la constitution ou par la loi.

**Art. 9.** — Nul ne peut être arbitrairement arrêté, détenu ni exilé.

**Art. 10.** — Toute personne a droit, en pleine égalité, à ce que sa cause soit entendue équitablement et publiquement par un tribunal indépendant et impartial, qui décidera, soit de ses droits et obligations, soit du bien-fondé de toute accusation en matière pénale dirigée contre elle.

**Art. 11.** — 1. Toute personne accusée d'un acte délictueux est présumée innocente jusqu'à ce que sa culpabilité ait été légalement établie au cours d'un procès public où toutes les garanties nécessaires à sa défense lui auront été assurées.

2. Nul ne sera condamné pour des actions ou omissions qui, au moment où elles ont été commises, ne constituaient pas un acte délictueux d'après le droit national ou international. De même, il ne sera infligé aucune peine plus forte que celle qui était applicable au moment où l'acte délictueux a été commis.

**Art. 12.** — Nul ne sera l'objet d'immixtions arbitraires dans sa vie privée, sa famille, son domicile ou sa correspondance, ni d'atteintes à son honneur et à sa réputation. Toute personne a droit à la protection de la loi contre de telles immixtions ou de telles atteintes.

**Art. 13.** — 1. Toute personne a le droit de circuler librement et de choisir sa résidence à l'intérieur d'un État.

2. Toute personne a le droit de quitter tout pays, y compris le sien, et de revenir dans son pays.

**Art. 14.** — 1. Devant la persécution, toute personne a le droit de chercher asile et de bénéficier de l'asile en d'autres pays.

2. Ce droit ne peut être invoqué dans le cas de poursuites réellement fondées sur un crime de droit commun ou sur des agissements contraires aux buts et aux principes des Nations Unies.

**Art. 15.** — 1. Tout individu a droit à une nationalité.

2. Nul en peut être arbitrairement privé de sa nationalité, ni du droit de changer de nationalité.

**Art. 16.** — 1. À partir de l'âge nubile, l'homme et la femme, sans aucune restriction quant à la race, la nationalité ou la religion, ont le droit de se marier et de fonder une famille: Ils ont des droits égaux au regard du mariage, durant le mariage et lors de sa dissolution.

2. Le mariage ne peut être conclu qu'avec le libre et plein consentement des futurs époux.

3. La famille est l'élément naturel et fondamental de la société et a droit à la protection de la société et de l'État.

**Art. 17.** — 1. Toute personne, aussi bien seule qu'en collectivité, a droit à la propriété.

2. Nul ne peut être arbitrairement privé de sa propriété.

**Art. 18.** — Toute personne a droit à la liberté de pensée, de conscience et de religion; ce droit implique la liberté de changer de religion ou de conviction ainsi que la liberté de manifester sa religion ou sa conviction, seule ou en commun, tant en public qu'en privé, par l'enseignement, les pratiques, le culte et l'accomplissement des rites.

**Art. 19.** — Tout individu a droit à la liberté d'opinion et d'expression, ce qui implique le droit de ne pas être inquiété pour ses opinions et celui de chercher, de recevoir et de répandre, sans considérations de frontières, les informations et les idées par quelque moyen d'expression que ce soit.

**Art. 20.** — 1. Toute personne a droit à la liberté de réunion et d'association pacifiques.

2. Nul ne peut être obligé de faire partie d'une association.

**Art. 21.** — 1. Toute personne a le droit de prendre part à la direction des affaires publiques de son pays, soit directement, soit par l'intermédiaire de représentants librement choisis.

2. Toute personne a droit à accéder, dans des conditions d'égalité, aux fonctions publiques de son pays.

3. La volonté du peuple est le fondement de l'autorité des pouvoirs publics; cette volonté doit s'exprimer par des élections hon-

nêtes qui doivent avoir lieu périodiquement, au suffrage universel égal et au vote secret ou suivant une procédure équivalente assurant la liberté du vote.

**Art. 22.** — Toute personne, en tant que membre de la société, a droit à la sécurité sociale ; elle est fondée à obtenir la satisfaction des droits économiques, sociaux et culturels indispensables à sa dignité et au libre développement de sa personnalité, grâce à l'effort national et à la coopération internationale, compte tenu de l'organisation et des ressources de chaque pays.

**Art. 23.** — 1. Toute personne a droit au travail, au libre choix de son travail, à des conditions équitables et satisfaisantes de travail et à la protection contre le chômage.

2. Tous ont droit, sans aucune discrimination, à un salaire égal pour un travail égal.

3. Quiconque travaille a droit à une rémunération équitable et satisfaisante lui assurant ainsi qu'à sa famille une existence conforme à la dignité humaine et complétée, s'il y a lieu, par tous autres moyens de protection sociale.

4. Toute personne a le droit de fonder avec d'autres des syndicats et de s'affilier à des syndicats pour la défense de ses intérêts.

**Art. 24.** — Toute personne a droit au repos et aux loisirs et notamment à une limitation raisonnable de la durée du travail et à des congés payés périodiques.

**Art. 25.** — 1. Toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l'alimentation, l'habillement, le logement, les soins médicaux ainsi que pour les services sociaux nécessaires ; elle a droit à la sécurité en cas de chômage, de maladie, d'invalidité, de veuvage, de vieillesse ou dans les autres cas de perte de ses moyens de subsistance par suite de circonstances indépendantes de sa volonté.

2. La maternité et l'enfance ont droit à une aide et à une assistance spéciales. Tous les enfants, qu'ils soient nés dans le mariage ou hors mariage, jouissent de la même protection sociale.

**Art. 26.** — 1. Toute personne a droit à l'éducation. L'éducation doit être gratuite, au moins en ce qui concerne l'enseignement élémentaire et fondamental. L'enseignement élémentaire est obligatoire. L'enseignement technique et professionnel doit être généralisé ; l'accès aux études supérieures doit être ouvert en pleine égalité à tous en fonction de leur mérite.

2. L'éducation doit viser au plein épanouissement de la personnalité humaine et au renforcement du respect des droits de l'homme et des libertés fondamentales. Elle doit favoriser la compréhension,

la tolérance et l'amitié entre toutes les nations et tous les groupes raciaux ou religieux, ainsi que le développement des activités des Nations Unies pour le maintien de la paix.

3. Les parents ont, par priorité, le droit de choisir le genre d'éducation à donner à leurs enfants.

**Art. 27. — 1.** Toute personne a le droit de prendre part librement à la vie culturelle de la communauté, de jouir des arts et de participer au progrès scientifique et aux bienfaits qui en résultent.

2. Chacun a droit à la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur.

**Art. 28. —** Toute personne a droit à ce que règne, sur le plan social et sur le plan international, un ordre tel que les droits et libertés énoncés dans la présente Déclaration puissent y trouver plein effet.

**Art. 29. — 1.** L'individu a des devoirs envers la communauté dans laquelle seul le libre et plein développement de sa personnalité est possible.

2. Dans l'exercice de ses droits et dans la jouissance de ses libertés, chacun n'est soumis qu'aux limitations établies par la loi exclusivement en vue d'assurer la reconnaissance et le respect des droits et libertés d'autrui et afin de satisfaire aux justes exigences de la morale, de l'ordre public et du bien-être général dans une société démocratique.

3. Ces droits et libertés ne pourront, en aucun cas, s'exercer contrairement aux buts et aux principes des Nations Unies.

**Art. 30. —** Aucune disposition de la présente Déclaration ne peut être interprétée comme impliquant pour un État, un groupement ou un individu un droit quelconque de se livrer à une activité ou d'accomplir un acte visant à la destruction des droits et libertés qui y sont énoncés.

## **ANNEXE 5**

Code de Nuremberg

## CODE DE NUREMBERG

Le code de Nuremberg ( 1947 ) prescrit le respect des règles suivantes lors d'expérimentations cliniques:

- 1° Il est absolument essentiel d'obtenir le consentement volontaire du malade.
- 2° L'essai entrepris doit être susceptible de fournir des résultats importants pour le bien de la société, qu'aucune autre méthode ne pourrait donner.
- 3° L'essai doit être entrepris à la lumière d'expérimentation animale et des connaissances les plus récentes de la maladie étudiée.
- 4° L'essai devra être conçu pour éviter toute contrainte physique ou morale.
- 5° Aucun essai ne devra être entrepris, s'il comporte un risque de mort ou d'infirmité sauf peut-être si les médecins eux-mêmes participent à l'essai.
- 6° Le niveau de risque pris ne devra jamais excéder celui qui correspond à l'importance humanitaire du problème posé.
- 7° Tout devra être mis en oeuvre pour éviter tout effet secondaire à long terme après la fin de l'essai.
- 8° L'essai devra être dirigé par des personnalités compétentes. Le plus haut niveau de soins et de compétence sera exigé pour toutes les phases de l'essai.
- 9° Pendant toute la durée de l'essai, le malade volontaire aura la liberté de décider d'arrêter l'essai si celui-ci procure une gêne mentale ou physique et si, de quelque autre façon, la continuation de l'essai lui paraît impossible.
- 10° L'expérimentateur doit se préparer à arrêter l'essai à tout moment, s'il a des raisons de croire, en toute bonne foi, et après avoir pris les avis les plus compétents, que la continuation de l'essai risque d'entraîner la mort ou une infirmité aux malades.

## **ANNEXE 6**

Déclaration d'Helsinki

# DECLARATION D'HELSINKI

## DE

### L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE

---

Adoptée par la 18<sup>e</sup> Assemblée Médicale Mondiale  
Helsinki, Finlande, Juin 1964

Amendée par les  
29<sup>e</sup> Assemblée Médicale Mondiale  
Tokyo, Japon. Octobre 1975  
35<sup>e</sup> Assemblée Médicale Mondiale  
Venise, Italie, Octobre 1983.

et la  
41<sup>e</sup> Assemblée Médicale Mondiale  
Hong-Kong, Septembre 1989

---

## INTRODUCTION

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'être humain. Il (elle) exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants : "la santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code International d'Éthique Médicale stipule que le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale.

L'objet de la recherche biomédicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques : ceci s'applique spécialement à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient, dans le domaine de la recherche biomédicale, d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, une recherche à but essentiellement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient, et d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoires à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

## I. - PRINCIPES DE BASE

1. La recherche biomédicale portant sur des être humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis pour examen, commentaire et conseil à un comité désigné spécialement à cet effet, indépendant du chercheur et du promoteur, à condition que la création de ce comité indépendant soit conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches expérimentales.

3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même s'il a donné son consentement.

4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.

6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.

7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.

8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.

9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.

11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.

12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

## II. - RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE AUX SOINS MEDICAUX (Recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.

2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes diagnostiques et thérapeutiques en usage.

3. Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.

4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient.

5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement au comité indépendant, selon la procédure prévue au 1-2 ci-dessus.

6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale à des soins médicaux en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle pour le patient.

### III. - RECHERCHE BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS (Recherche biomédicale non clinique).

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.

2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.

3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.

4. Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

## **ANNEXE 7**

**Recommandations de base pour la conduite d'essais cliniques  
de médicaments dans la Communauté Européenne**

**Recommandations de base pour la conduite d'essais cliniques de médicaments  
dans la Communauté Européenne, Janvier 1989**

RECOMMANDATIONS DE BASE POUR LA CONDUITE D'ESSAIS CLINIQUES  
DE MEDICAMENTS DANS LA COMMUNAUTE EUROPEENNE

1. INTRODUCTION

La présente note explicative concerne les normes générales et les principes scientifiques pour la conduite, l'exécution et le contrôle des essais cliniques de médicaments, particulièrement dans le contexte de l'enregistrement de nouveaux principes actifs, et font référence aux règles générales émises dans la directive du Conseil 75/318/CEE (annexe, chapitre 3), modifiée par la directive du Conseil 83/570/CEE et la directive du Conseil 87/19/CEE; Il convient de prendre en considération également toutes les autres notes explicatives appropriées.

2. GENERALITES

Lors de la préparation d'essais de médicaments chez l'homme, il importe d'envisager de façon approfondie les problèmes spécifiques d'un essai clinique particulier et il convient que les solutions choisies soient parfaitement fondées, tant du point de vue scientifique que sur le plan de l'éthique. Il faut souligner que cette responsabilité incombe à la fois aux promoteurs d'un essai de médicament et aux expérimentateurs. En outre, compte tenu de la stratégie de l'évaluation clinique de nouveaux principes actifs, il est instamment recommandé de prévoir et de concevoir un essai dans le cadre d'un ensemble d'études structuré de façon rationnelle.

3. OBJECTIF

La raison essentielle qui justifie la recommandation d'une base commune pour l'évaluation clinique dans la Communauté européenne de médicaments contenant un nouveau principe actif comporte deux aspects : établir la base qui permet de mettre au point les produits les plus efficaces, les plus sûrs et aux risques les plus faibles; ensuite, assurer la compréhension et l'harmonisation des exigences réglementaires et administratives en matière de conduite d'essais cliniques dans les Etats membres.

En termes plus généraux, les objectifs du présent document sont par conséquent les suivants :

- a) définir un cadre scientifique général, y compris la méthodologie de base et les principes éthiques, pour la conduite d'essais cliniques en vue d'assurer des résultats optimaux et pertinents, reconnus par les autorités de tous les Etats membres;
- b) décrire les exigences réglementaires et administratives des Etats membres régissant la conduite d'essais cliniques en vue de faciliter la tâche des entreprises pharmaceutiques et autres qui désirent effectuer des études dans plusieurs centres installés dans des pays différents;
- c) parvenir, à l'aide de ces éléments, à un plus grand degré de convergence des diverses réglementations et règles administratives régissant la conduite d'essais cliniques réalisés dans la Communauté européenne. Les résultats de ces essais pourraient donc servir ultérieurement à soutenir les demandes d'autorisation de nouveaux médicaments introduites auprès des autorités responsables des Etats membres.

DEFINITIONS

4.1. Médicaments

L'acceptation des termes "médicament", "spécialité pharmaceutique" et "substance" est celle qui est définie à l'article 1 de la directive du Conseil 65/65/CEE.

4.2. Essais cliniques

Dans le contexte de la présente note explicative, "essais cliniques" signifient les études effectuées chez l'homme afin d'établir ou de vérifier la pharmacodynamique, les effets thérapeutiques et/ou les effets indésirables des médicaments, ainsi que les études d'absorption, de distribution; de métabolisme et d'excrétion des substances actives (pharmacocinétique).

Généralement, les essais cliniques sont divisés en quatre phases. Il n'est pas possible de délimiter ces phases avec précision et il existe certaines divergences d'opinion quant aux détails et à la méthodologie de ces quatre phases. Sur la base de leurs objectifs, les différentes phases de la mise au point des médicaments peuvent être définies brièvement comme suit:

a) Phase I

Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en faisant le plus souvent appel à des volontaires en bonne santé. L'objectif est de procéder à une évaluation préliminaire de la sécurité et d'établir un premier profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du principe actif chez l'homme.

b) Phase II

Etudes thérapeutiques pilotes. L'objectif est de mettre en évidence l'activité et d'évaluer la sécurité à court terme du principe actif chez des patients souffrant d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif doit permettre de traiter. Les essais sont effectués chez un nombre limité de sujets et souvent, à un stade ultérieur, selon un protocole comparatif (contrôle avec un placebo, par exemple). Cette phase vise également à déterminer les doses et posologies appropriées et (si possible) de faire apparaître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'études thérapeutiques plus importantes.

c) Phase III

Essais chez des groupes de patients plus importants et, si possible, diversifiés, afin de déterminer le bilan sécurité/efficacité à court et à long terme, ainsi que pour évaluer la valeur thérapeutique globale et relative du principe actif. Il s'agit d'étudier le type et le profil des effets indésirables les plus fréquents et d'explorer les caractéristiques spéciales du produit (par exemple, interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, facteurs conduisant à des résultats différents, tels que l'âge, etc.). Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double insu randomisé, bien que d'autres méthodes puissent être acceptables, notamment pour les études de la sécurité à long terme. De façon générale, les circonstances des essais doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

d) Phase IV

Etudes réalisées après la mise sur le marché du(du) médicament contenant le principe actif; il faut toutefois signaler certaines divergences concernant la définition de cette phase. Les essais de la phase IV sont réalisés sur la base des instructions données dans les autorisations de mise sur le marché, y compris la pharmacovigilance, ainsi que l'évaluation de la valeur ou des stratégies thérapeutiques. En pratique, il convient toutefois de considérer les essais cliniques (après la mise sur le marché d'un médicament) qui étudient de nouvelles indications, de nouvelles méthodes d'administration ou de nouvelles associations, comme des essais de nouveaux médicaments dont les objectifs sont similaires à ceux des essais de pré-commercialisation. En conséquence, ces essais peuvent exiger, selon les circonstances, des conditions semblables à celles décrites pour les phases I-III (voir aussi paragraphe 15).

Lors de la réalisation des essais cliniques portant sur les nouveaux principes actifs et lors de l'interprétation des résultats, il faut veiller à établir une distinction entre les effets dus au principe actif lui-même et les effets dus à une formulation particulière de ladite substance. Il peut se révéler préférable de comparer un produit contenant un nouveau principe actif avec un produit de référence autorisé plutôt qu'avec une formulation spéciale.

5. QUALIFICATIONS DES EXPERIMENTATEURS

La protection de la santé et des intérêts des patients ou des volontaires en bonne santé doit être la préoccupation primordiale de tout responsable de la mise en oeuvre d'essais cliniques.

Par conséquent :

- l'expérimentateur directement responsable d'un essai de médicament doit avoir la qualification médicale et l'expérience clinique nécessaires;
- l'expérimentateur directement responsable d'un essai de médicament doit avoir une expérience suffisante en matière d'évaluation clinique des médicaments;
- il faut qu'un certain nombre au moins des expérimentateurs impliqués aient des compétences en matière de pathologie et de traitement clinique de la maladie ou de l'affection étudiée;
- les principes éthiques et l'intégrité professionnelle des expérimentateurs doivent être irréprochables.

6. DISPOSITIONS ASSURANT DES CONDITIONS D'ESSAI OPTIMALES

Un protocole d'essai (voir paragraphe 9) doit être élaboré et suivi, et des instructions appropriées doivent être données à toutes les personnes impliquées.

Les conditions dans lesquelles l'essai est réalisé doivent être établies judicieusement et soigneusement préparées. Elles doivent offrir des garanties de qualité suffisantes, notamment quant à la supervision des patients ou des volontaires en bonne santé, au personnel, aux installations de laboratoire (le cas échéant), aux instructions en cas d'urgence, etc.

Enfin, la répartition des responsabilités entre le promoteur, le(s) expérimentateur(s) principaux et tous les collaborateurs doit être clairement définie avant d'entamer un essai clinique.

7. DONNEES PREALABLES

Les données chimiques, pharmaceutiques, pharmacologiques animales et toxicologiques sur la substance et/ou la forme pharmaceutique concernée doivent être disponibles et évaluées professionnellement avant qu'un nouveau produit soit soumis aux essais cliniques. Il convient de souligner la responsabilité des promoteurs auxquels il incombe de fournir un ensemble de données exhaustives et pertinentes.

7.1. Données relatives à la pharmacologie humaine et aux essais cliniques chez l'homme

Lorsqu'un principe actif doit être étudié selon les phases II, III et IV, toutes les données de recherches déjà effectuées chez l'homme doivent être prises en considération. Avant d'entamer la phase II, il est obligatoire d'examiner les résultats d'études antérieures en matière de pharmacologie chez l'homme. Outre les effets sur les fonctions cibles, les effets éventuels sur d'autres organes importants doivent avoir été étudiés à des doses appropriées, bien que ceci ne puisse pas être possible dans toutes les études. Il faut également prendre en considération les résultats de la cinétique du principe actif, de sa distribution et/ou de son élimination, éventuellement en fonction des voies d'administration. De même que les résultats d'autres expériences sur lesquelles est fondé le choix de la posologie, comme les études des relations dose/réponse et/ou concentration/effet, et les études de tolérance. Avant d'entamer la phase III, les résultats des essais cliniques antérieurs doivent être examinés. Il convient de tenir compte de la possibilité d'interactions avec des médicaments contenant d'autres principes actifs.

8. EXAMEN DES PROTOCOLES

8.1. Comités d'éthique

Aucun essai ne peut être entamé avant qu'un comité indépendant, ou une institution similaire responsable des principes éthiques en matière de recherche, n'ait accepté le protocole. Il est donc instamment recommandé que le responsable d'un essai qui doit être effectué prenne dûment en considération le(s) système(s) national/régional/local/institutionnel d'évaluation éthique des protocoles en matière de recherches cliniques chez l'homme.

8.2. Normes éthiques

L'évaluation éthique doit être effectuée conformément à la Déclaration d'Helsinki adoptée en 1964 par la 18ème Assemblée médicale mondiale à Helsinki (Finlande) et révisée en 1975 par la 29ème Assemblée médicale mondiale à Tokyo (Japon) et en 1983 par la 35ème Assemblée à Venise (Italie) (Annexe II). Tous les éléments concernant la protection des sujets humains doivent obligatoirement être pris en compte dans l'esprit de la Déclaration d'Helsinki, notamment chaque étape de l'essai clinique, de la réflexion initiale sur la nécessité et la justification de l'étude à la publication des résultats.

8.3. Consentement et Information

Il faut obtenir le consentement volontaire, éclairé, et de préférence écrit, du patient ou du volontaire en bonne santé qui participe à un essai. Il convient de souligner que ce consentement ne constitue pas un contrat et qu'il peut être retiré à tout moment. Si le consentement ne peut être donné par l'intéressé (ou, dans le cas d'une incapacité légale, par les parents ou le tuteur), les raisons doivent toujours en être indiquées.

Le médecin responsable de l'essai clinique doit informer le patient/volontaire en bonne santé verbalement et, si possible, par écrit au sujet de :

- l'objectif de l'essai et la méthode qui sera suivie, ainsi que les risques possibles et l'inconfort que l'essai peut comporter;
- le fait qu'un médicament non enregistré et des placebos peuvent être utilisés dans l'essai;
- le fait que le retrait de l'expérience n'affectera en aucune manière le traitement optimal ultérieur du patient, ni la relation entre le médecin et son patient.

## 9. PROTOCOLE D'ESSAI

Un essai bien conçu repose essentiellement sur un protocole judicieusement étudié, bien structuré et complet. Les expérimentateurs potentiels peuvent se référer à une abondante littérature à ce sujet.

Le cas échéant, le protocole doit contenir au moins les informations figurant dans la liste suivante ou cette liste devrait au moins être consultée lorsqu'on envisage un essai.

### 9.1. Informations générales

- a) titre du projet;
- b) nom de l'expérimentateur responsable (expérimentateur principal) de l'essai au niveau clinique et noms des autres participants éventuels, ainsi que leurs compétences professionnelles ("médecin", "biochimiste", "infirmière", "statisticien", etc.);
- c) nom du promoteur éventuel;
- d) clinique/service/groupe de médecins qui se chargera de la réalisation de l'essai (affiliations, adresses).

### 9.2. Justification et objectifs

- a) objectif de l'essai;
- b) raison de sa réalisation;
- c) éléments essentiels du problème et de son contexte, avec référence à la littérature concernée.

### 9.3. Ethique

- a) considérations éthiques générales relatives à l'essai;
- b) description de la façon dont les patients ou les volontaires seront informés et dont leur consentement sera obtenu;
- c) raisons éventuelles de ne pas demander le consentement éclairé.

### 9.4. Calendrier général

- a) description du calendrier (y compris les dates) de l'essai, c'est-à-dire : début de l'essai, durée prévue et fin;
- b) justification du calendrier, notamment à la lumière de la mesure dans laquelle la sécurité des principes actifs/médicaments a été testée, de l'évolution de la maladie en question et de la durée prévue pour le traitement.

### 9.5. Conception générale

- a) spécification du type d'étude (étude contrôlée, étude pilote, par exemple) et de la phase qu'il concerne;
- b) description de la méthode de randomisation, y compris les procédures et les dispositions pratiques;
- c) description de la conception de l'essai (par exemple, groupes parallèles, protocole croisé) et la technique "aveugle" choisie (double aveugle, simple aveugle);
- d) spécification d'autres mesures nécessaires pour améliorer l'objectivité.

### 9.6. Sélection des sujets

- a) spécification des sujets (patients, volontaires), y compris l'âge, le sexe, le groupe ethnique, les facteurs de pronostic, etc., le cas échéant;

- b) description précise des critères diagnostiques;
- c) critères exhaustifs d'inclusion et d'exclusion primaire et secondaire (retrait) des patients d'un essai.

9.7. Traitement

- a) description précise du (des) médicament(s) utilisé(s) (formules de commercialisation et non "médicaments de laboratoire") et justification de la posologie;
- b) description du traitement appliqué au(x) groupe(s) témoin(s) ou pendant la (les) période(s) de contrôle (placebo, autres médicaments, etc.);
- c) voie d'administration, doses, posologie, période(s) de traitement pour le produit testé contenant le principe actif et le(s) médicament(s) de référence;
- d) règles d'utilisation des traitements associés;
- e) mesures mises en oeuvre pour assurer la sécurité dans la manipulation des médicaments;
- f) mesures permettant d'assurer et de contrôler le strict respect des instructions/ordonnances prescrites (contrôle de l'adhérence thérapeutique).

9.8. Evaluation de l'efficacité

- a) spécification des critères d'évaluation;
- b) description de la méthode de mesure et d'enregistrement des effets des médicaments;
- c) moments et périodes d'enregistrement de ces effets;
- d) description des analyses et/ou des tests spéciaux à effectuer (pharmacocinétiques, cliniques, biologiques, radiologiques, etc.).

9.9. Effets indésirables

- a) méthodes d'enregistrement des effets indésirables;
- b) dispositions à prendre en cas de complications;
- c) informations sur le lieu où est conservé le code et sur la façon de le déchiffrer en cas d'urgence;
- d) informations détaillées concernant l'annonce des effets indésirables et la personne à qui ils doivent être notifiés.

9.10. Considérations pratiques

- a) plan détaillé et précis des diverses étapes et procédures en vue d'un contrôle et d'une surveillance aussi efficace que possible de l'essai;
- b) spécifications et instructions concernant les écarts par rapport au protocole;
- c) répartition des tâches et des responsabilités au sein de l'équipe de recherche et coordination;
- d) instructions données au personnel, y compris la description de l'essai;
- e) adresses, numéros de téléphone, etc. permettant aux membres du personnel de contacter l'équipe de recherche à tout moment;
- f) considérations en matière de confidentialité, le cas échéant.

9.11. Traitement des résultats

- a) procédures de traitement des résultats concernant les effets du produit étudié et les réactions indésirables à ce dernier;

b) procédures pour la tenue des listes spécifiques de patients et des dossiers de chaque personne participant à l'essai. Les informations doivent permettre une identification aisée de chaque patient ou volontaire en bonne santé. Une copie du formulaire du patient doit être jointe.

#### 9.12. Evaluation

- a) description précise de la méthode d'évaluation des résultats;
- b) méthodes d'enregistrement et de calcul des effets des médicaments;
- c) description de la façon de signaler et de traiter le problème des sujets sortis de l'essai;
- d) contrôle de la qualité des procédures d'évaluation.

#### 9.13. Statistiques

- a) description détaillée des méthodes statistiques utilisées;
- b) nombre de patients prévus pour l'essai. Motif du choix de la taille de l'échantillon, y compris réflexions sur (ou calcul) de la valeur statistique de l'essai et la justification clinique;
- c) description de l'unité statistique;
- d) niveau de signification utilisé;
- e) règles pour l'achèvement de l'essai.

#### 9.14. Financement, rapport, approbations, assurance, etc.

En matière de protocole, il est généralement souhaitable d'indiquer la façon dont toute une série de problèmes sont traités, problèmes qui peuvent influencer directement ou indirectement l'exécution et les résultats de l'essai.

Les éléments essentiels concernant ces questions figurent dans la présente note explicative (voir paragraphes 10-13), notamment des informations aux autres services, le financement de l'essai, les problèmes d'assurance et de responsabilité, le rapport et la publication des résultats, l'étiquetage, ainsi que l'approbation des comités d'éthique et des autorités compétentes.

#### 9.15. Résumé, suppléments

Le protocole devra comporter un résumé général et des suppléments appropriés (par exemple, informations aux patients, instructions pour le personnel, description de procédures spéciales).

#### 9.16. Références bibliographiques

Une liste des références bibliographiques pertinentes citées dans le protocole devra être jointe.

#### 10. INFORMATIONS COMMUNIQUEES AUX AUTRES SERVICES, ETC.

Tous les autres services, ainsi que les membres du personnel concernés par l'essai clinique (pharmacie, laboratoires, services spéciaux consultés, etc.) devront être informés. Un document écrit décrivant la façon dont ces informations et instructions seront données doit être établi et communiqué aux parties intéressées, sous la responsabilité du médecin chargé de l'essai.

#### 11. FINANCEMENT DE L'ESSAI

Tous les problèmes financiers relatifs à la réalisation et au rapport d'un essai doivent être clairement réglés et un budget doit être établi. Les informations concernant les sources de financement (fondations, fonds privés ou publics, commanditaire/fabricant, par exemple) doivent être disponibles. De même, la répartition des dépenses doit être claire: remboursement des frais des patients, paiement des évaluations, assistance technique, achat d'appareils, honoraires éventuels ou remboursement des membres de l'équipe de recherche, paiement de l'université ou de la clinique, etc.

Certaines autorités compétentes peuvent exiger des informations détaillées sur les relations (économiques, etc.) entre les chercheurs et les fabricants des produits en question lorsque ces éléments ne sont pas évidents.

12. ASSURANCE ET RESPONSABILITE

Les patients ou les volontaires qui participent à un essai clinique doivent être assurés de façon satisfaisante contre tout dommage dû à l'essai. La responsabilité des parties impliquées (médecins, commanditaire/fabricant, hôpital/clinique, etc.) doit être clairement établie avant le démarrage de l'essai d'un médicament contenant un principe actif.

13. RAPPORT ET TENUE DES REGISTRES

Le rapport sur les résultats d'un essai clinique doit être préparé soigneusement et doit être approuvé par tous les participants, que ce rapport soit envoyé au promoteur, aux autorités, à la (aux) institution(s) participant(s), ou à l'ensemble des parties. Une politique de publication dans les journaux scientifiques ou autres doit également être envisagée dans le cadre de la coopération entre les parties concernées.

Toute réaction indésirable sévère et/ou fréquente au produit doit immédiatement être signalée à l'autorité compétente, au promoteur et, si possible, au comité d'examen d'éthique, par l'expérimentateur clinique directement chargé de l'essai. Cette personne doit également informer l'autorité par écrit de toute modification majeure envisagée dans un protocole d'essai soumis précédemment, si cette procédure est exigée par l'autorité compétente.

De même, si l'essai n'est pas réalisé ou s'il est interrompu avant d'avoir atteint son objectif, les raisons doivent en être communiquées par écrit à l'autorité compétente (lorsque la procédure est prévue) et/ou au comité d'éthique.

Lorsqu'un essai est terminé, l'autorité compétente doit, le cas échéant, être informé des résultats et notamment des réactions indésirables constatées. Lorsqu'un rapport formel est requis, il doit également comporter un résumé succinct de l'ensemble des conclusions essentielles de l'essai, de la méthodologie utilisée et de son déroulement. Ce rapport doit être évalué parallèlement au protocole final.

Toutes les données cliniques et expérimentales doivent être conservées en sécurité par l'expérimentateur et/ou le commanditaire pendant une période de trois à cinq ans (ou plus) à partir de la fin de l'essai. Cette précaution est nécessaire en vue de la validation des résultats et/ou de l'inspection des documents lorsque celle-ci est requise.

14. ETIQUETAGE

Les dispositions de la directive du Conseil 85/85/CEE en matière d'étiquetage doivent être appliquées par analogie à l'étiquetage des médicaments ou placebos utilisés dans les essais cliniques. En outre, l'étiquetage doit porter la mention "pour essai clinique" et le nom du médecin responsable de l'essai.

15. SYSTEMES DE NOTIFICATION/APPROBATION DES ESSAIS CLINIQUES

Dans les Etats membres où la réglementation des médicaments exige une notification ou une demande d'approbation avant le début d'un essai de médicament, les règles nationales doivent être consultées et appliquées.

A l'annexe 1 sont précisées les dispositions réglementaires en vigueur dans les différents Etats membres. Dans certains pays, un formulaire spécial doit être utilisé. La notification/demande doit être signée par le médecin chargé de l'essai, par le promoteur et par le directeur de l'institution ou du service où l'essai aura lieu. La (les) personne(s) signataire(s) sera(seront) responsable(s) de la réalisation de l'essai, et notamment de toutes les modifications du protocole, conformément aux réglementations nationales. La notification/demande doit normalement comporter les informations spécifiées dans le formulaire, un protocole d'essai accompagné d'un résumé succinct et des informations et documentations décrites dans le présent document, les exigences pouvant varier selon l'Etat membre concerné (voir annexe 1). Pour un produit déjà enregistré comme médicament, il suffit généralement de faire référence aux informations fournies antérieurement.

En général, les notifications/demandes doivent être introduites auprès de l'autorité compétente dans les cas suivants :

a) produits non enregistrés : tous les essais cliniques.

b) médicaments enregistrés, si l'essai est :

- prévu pour étudier de nouvelles indications,
- réalisé chez des groupes de patients qui n'ont pas été soumis à des études adéquates précédemment,
- effectué avec des doses sensiblement plus élevées que celles approuvées antérieurement,
- conçu pour déterminer la fréquence des réactions indésirables,
- implique un nombre très important de patients à traiter pendant une très longue période.

c) essais impliquant des produits radiopharmaceutiques.

Un essai multicentrique (limitée à un seul pays) est en général considéré comme un essai unique pour lequel il convient de soumettre une seule notification/demande complète accompagnée d'un protocole principal et d'une documentation unique. Chaque centre doit par ailleurs transmettre un formulaire confirmant sa participation à l'essai.

## ANNEXE 1

### DISPOSITIONS NATIONALES EN MATIERE DE REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS DANS LA CEE

#### ETAT MEMBRE

BE DE DK ESP FR GR IRL IT LUX NL POR\*

#### FORMALITE REQUISE PAR LES AUTORITES

Demande	(x)		X		X	X	X	**	X	(x)
Notification		X	X		(x)	X	X	X***	X	X
Formulaire spécial obligatoire			X	(x)		X				

#### DEMANDE/NOTIFICATION NECESSAIRE POUR LES ETUDES PORTANT SUR DES:

Patients		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Volontaires sains		X	X		X	X	X	X	X	X
Nouvelles substances actives		X	X	X	X	X	X	X	X	X
licences commercialisés:										
indications acceptées			X					X	X	
nouvelles indications			X	X		X	X	X	X	X

#### DOCUMENTATION A JOINDRE

Protocole d'étude	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Données chimiques et pharmaceutiques	X	(x)	X		X	X	X	X	X	(x)
Données toxicologiques	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Données pharmacologiques animales	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Données humaines (phases ultérieures)	X		X	X		X	X	X	X	X

#### CRITERES D'ETHIQUE

Soumission au comité d'éthique	X		X		X	X	X	X	X	
Consentement éclairé (si possible)	X		X	X		X	X	X	X	X
Information du patient obligatoire		X	X	X		X	X	X		
Information du patient par écrit		X	X			X			X	

#### MESURES/EXIGENCES DE REGLEMENTATION

Qualifications des expérimentateurs		X		X	X	X	X	X		(x)
Approbation avant début de l'essai	X	(x)	X		X	X	X	X	X	
Intervention de l'organisme possible		X	X		X	X	X			
Rapport sur les effets secondaires		X	X		X	X	X			
Rapport de l'essai		X	X		(x)	X	X	X	X	X
Assurance obligatoire pour le patient		X				X			X	
Période approx. d'évaluation par l'organisme (semaines)	3		8	8		8	4	8	3	

\* A compléter

\*\* Pour les phases I, II, III

\*\*\* Pour la phase IV

recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales.  
par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale d'Helsinki, Juin 1964, amendée par la 29ème Assemblée Médicale Mondiale, Tokyo, Japon, octobre 1975 et par la 35ème Assemblée Médicale Mondiale, Venise, Italie, octobre 1983.

## SECTION

Le rôle du médecin est de veiller à la santé de l'homme, et de remplir cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code International d'Éthique Médicale stipule que le médecin agit uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui prescrit des soins qui peuvent avoir pour conséquence un préjudice de sa condition physique ou mentale.

La recherche biomédicale sur des sujets humains doit améliorer les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la prévention.

La pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques; c'est pourquoi, et spécialement à la recherche biomédicale.

La recherche en médecine est fondée sur la recherche qui, en médecine, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'animal.

La recherche biomédicale, dans le domaine de la recherche biomédicale, doit faire une distinction fondamentale entre d'une part, un projet à but essentiellement diagnostique ou thérapeutique et d'autre part, une recherche dont l'objectif est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Les précautions spéciales doivent être prises dans la conduite des recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Les protocoles des animaux employés au cours des recherches doivent être rigoureux.

Le consentement éclairé est indispensable pour le progrès de la science et le bien de l'humanité souffrante. L'Association Médicale Mondiale a jugé les recommandations qui suivent en tant que guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être appliquées périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces recommandations ont été rédigées uniquement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des règles internes de leur propre pays.

## PRINCIPES DE BASE

La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation soignée et contrôlée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière délicate et ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

1. Le projet de recherche biomédicale doit être soumis à l'expérimentation portant sur l'être humain doit être clairement défini dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils.
2. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même s'il a donné son consentement.
3. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.
4. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.
5. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.
6. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.
7. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.
8. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.
9. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.
10. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplacés, sous la même réserve, celle du sujet. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.

déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

## II. RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE AVEC DES SOINS MEDICAUX (Recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il (elle) juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.
2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes diagnostiques et thérapeutiques en usage.
3. Lors de toute étude clinique — avec ou sans groupe témoin — le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.
4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et le patient.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement au comité indépendant, selon la procédure prévue au I-2 ci-dessus.
6. Si le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle pour le patient.

## III. RECHERCHE BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS (Recherche biomédicale non clinique)

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.
2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.
3. Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

## **ANNEXE 8**

**Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais des médicaments  
dans la Communauté Européenne**

**Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais de médicaments  
dans la Communauté Européenne - 1990**

# BONNES PRATIQUES CLINIQUES POUR LES ESSAIS DE MEDICAMENTS DANS LA COMMUNAUTE EUROPEENNE

## AVANT-PROPOS

Le présent document doit être lu et interprété à la lumière des directives 65/65/CEE et 75/318/CEE<sup>1</sup>.

L'objectif de la présente note explicative est d'établir les principes de bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments chez l'homme dans la Communauté européenne. Ces principes concernent essentiellement l'industrie pharmaceutique, mais aussi toutes les parties qui contribuent à produire des données cliniques en vue de l'enregistrement de médicaments. Ils s'appliquent aux quatre phases de l'évaluation clinique des médicaments y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence. De plus, ils peuvent être appliqués plus largement par toute personne entreprenant des études expérimentales chez l'homme.

Toutes les parties intervenant dans l'évaluation des médicaments s'engagent à mener ces études selon ces principes dans un climat de confiance mutuelle. Pour garantir les droits et la protection des personnes qui se prêtent à des essais, pour établir la crédibilité des données et pour améliorer la qualité éthique, scientifique et technique des essais, il est nécessaire de formaliser à l'avance et par écrit des procédures concernant leur organisation et leur conduite, le recueil des données, les documents et les vérifications. Un projet rigoureux sur le plan statistique est essentiel ; il est d'ailleurs contraire à l'éthique de faire participer des êtres humains à des essais qui sont mal conçus et qui seraient mal conduits. Le respect de telles procédures permet d'attester que toutes les données, toutes les informations et tous les documents ont été correctement produits, consignés et rapportés.

<sup>1</sup> La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume 1, 1989, cat n° CB-55-89-706-FR-C, ISBN 92-825-9564-1

## TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS .....	2
GLOSSAIRE .....	4
CHAPITRE 1 : PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS ET CONSULTATION DES COMITES D'ETHIQUE .....	9
Protection des personnes participant aux essais .....	9
Comités d'éthique .....	9
Consentement éclairé .....	10
CHAPITRE 2 : RESPONSABILITES .....	12
Promoteur .....	12
Moniteur .....	13
Investigateur .....	14
CHAPITRE 3 : RECUEIL ET GESTION DES DONNEES .....	16
Investigateur .....	16
Promoteur et moniteur .....	16
Archivage des données .....	17
Langues et terminologie .....	17
CHAPITRE 4 : STATISTIQUES .....	18
Méthodes statistiques .....	18
Randomisation et procédures en insu .....	18
Analyses statistiques .....	18
CHAPITRE 5 : ASSURANCE DE QUALITE .....	20
ANNEXE .....	21

Assurance de qualité : systèmes et procédures mis en oeuvre pour s'assurer que l'essai est réalisé et que les données sont obtenues selon les bonnes pratiques cliniques, y compris les modalités portant sur l'éthique, les procédures opératoires standards, les rapports, les qualifications du personnel, etc. La confirmation en est apportée par les contrôles de qualité en cours d'essai et les audits en cours d'essai ou après celui-ci ; ces contrôles et audits portent sur le déroulement de l'essai ainsi que sur les données.

Le personnel chargé des audits d'assurance de qualité doit être indépendant du personnel dirigeant l'essai concerné ou participant à sa réalisation.

Audit (d'un essai) : comparaison des données brutes et des relevés correspondants avec le rapport intermédiaire ou final afin de :

- contrôler que les données brutes ont été correctement rapportées ;
- contrôler que l'essai s'est bien déroulé selon le protocole et les procédures opératoires standards ;
- obtenir des informations supplémentaires n'apparaissant pas dans le rapport final ;
- rechercher si certains moyens ou procédures utilisés pour l'obtention des données ne sont pas de nature à mettre en cause la validité de celles-ci.

Les audits doivent être menés soit par le promoteur, mais par une équipe indépendante des services responsables de la recherche clinique, soit par un prestataire de service.

Un certificat d'audit est une déclaration certifiant qu'un audit adapté a bien été réalisé.

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : norme pour la planification, la mise en oeuvre et le rapport d'un essai clinique afin d'attester :

- que les données sont crédibles ;
- que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : Partie de l'assurance de qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.

Toute référence aux BPF doit être comprise comme une référence aux BPF communautaires en vigueur ("La Réglementation des Médicaments dans la Communauté européenne", Volume IV).

Brochure de l'investigateur : ensemble de données comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement. La brochure doit contenir suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé. Les informations doivent être mises à jour durant l'essai en fonction d'éventuelles données nouvelles.

Cahier d'observation : relevé, décrit dans le protocole, des données et des autres informations concernant chaque personne participant à un essai. Les données peuvent être enregistrées sur tout support, y compris sur support magnétique ou optique, à condition que le système soit fiable et qu'il permette la vérification.

Comité d'éthique : organe indépendant comprenant des représentants des professions médicales et paramédicales, de même que des non-professionnels de santé, dont la responsabilité est de vérifier que la sécurité, la protection et les droits des personnes participant à un essai donné sont assurés, avec comme prolongement de rassurer le grand public.

Les comités d'éthique doivent être constitués et fonctionner de façon que l'aptitude et la disponibilité des investigateurs, les moyens logistiques et les protocoles, ainsi que le mode de recrutement des personnes participant aux essais et les garanties de confidentialité puissent être évalués objectivement et impartialement, en toute indépendance vis-à-vis de l'investigateur, du promoteur et des autorités concernées.

Le statut juridique, la constitution et les exigences réglementaires concernant les comités d'éthique, les comités d'examen ou toute institution similaire peuvent varier d'un pays à l'autre.

La liste des membres du comité d'éthique (précisant leur fonction), ainsi qu'une description de ses modalités de fonctionnement et ses délais de réponse, doivent être accessibles au public.

Confidentialité (concernant les personnes participant à un essai) : respect du secret de l'identité des personnes participant à un essai et de toute information à caractère personnel ou médical les concernant. Si les procédures de vérification exigent l'inspection de ces données, seule une personne dûment autorisée peut y avoir accès. Toute information permettant d'identifier une personne doit être gardée confidentielle. L'autorisation d'utiliser les données pour vérification doit être obtenue de la personne avant le début de l'essai, en l'assurant d'une parfaite confidentialité.

Lorsqu'il rapporte un événement indésirable ou toute autre information au promoteur et (ou) aux autorités concernées, l'investigateur doit s'assurer que la vie privée de la personne n'est pas violée.

Confidentialité (documentation du promoteur) : maintien du secret d'informations confidentielles provenant du promoteur et ayant un rapport avec la planification, l'exécution, la vérification, l'audit ou l'évaluation d'un essai clinique.

Consentement éclairé : acceptation libre et formellement exprimée d'une personne en vue de participer à un essai donné et documenta y affirmant. Cette acceptation formelle ne doit être demandée qu'après information de la personne, précisant les objectifs, les bénéfices, les risques et inconvénients potentiels liés à l'essai ; la personne doit également être informée de ses droits et responsabilités, conformément à la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki.

Contrôle de qualité : procédures opératoires et actions mises en oeuvre dans le cadre du système d'assurance de qualité, pour vérifier que les exigences de qualité de l'essai sont respectées.

Les actions de contrôle de qualité concernent tous les membres de l'équipe chargée de l'essai, y compris le personnel du promoteur ou de l'organisme prestataire de service intervenant dans la planification, la conduite, le monitoring et l'évaluation de l'essai, la rédaction des rapports et le traitement des données. Elles visent à éviter que les personnes participant à un essai soient exposées à des risques inutiles ou que des conclusions erronées soient tirées de données non fiables.

Coordonnateur (local) de l'essai : personne possédant l'expérience adéquate, désignée par l'investigateur pour participer à la gestion de l'essai sur le site.

Documentation : tout document (sur support papier, magnétique ou optique) décrivant les méthodes et la conduite de l'essai, les facteurs affectant l'essai et les mesures prises. Ceci inclut le protocole, les copies des demandes soumises aux autorités et aux comités d'éthique et les copies de leurs avis et décisions, le curriculum

des investigateurs, les formulaires de consentement, les rapports du moniteur, les certificats d'audit, les correspondances pertinentes, les valeurs de référence des paramètres et variables, les données brutes, les cahiers d'observation remplis et le rapport final.

Données brutes : enregistrements ou copies certifiées conformes des données cliniques et para-cliniques originales de l'essai.

Données de base : dossiers des malades, enregistrements originaux d'appareils automatisés, tracés (ECG, EEG), radiographies, comptes rendus de laboratoire, etc.

Dossier de référence de l'essai : exemplaire sur support papier de toute la documentation relative à un essai clinique (voir Documentation).

Dossier du malade : document contenant les informations personnelles et médicales concernant un patient ou une autre personne volontaire (par exemple un dossier hospitalier, un rapport de consultations ou un dossier spécial du volontaire). Ces dossiers sont nécessaires pour la vérification de l'authenticité des informations présentées sur le cahier d'observation et, si nécessaire, pour le compléter ou le corriger, pour autant que les conditions réglementant l'utilisation et la consultation de ces documents soient respectées (voir confidentialité).

Effet indésirable : réaction nocive et non désirée se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour modifier une fonction organique. Dans le cas des essais cliniques, les atteintes dues à un surdosage, à des phénomènes d'abus ou de dépendance et à des interactions avec d'autres médicaments doivent être considérées comme des effets indésirables.

Essai clinique : tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et (ou) d'identifier tout effet indésirable et (ou) d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Essai multicentrique : essai clinique exécuté selon un protocole unique et des modalités identiques, réalisé dans des sites différents et donc par plus d'un investigateur (voir investigateur(s)).

Événement indésirable : tout événement indésirable subi par une personne pendant un essai clinique, qu'il soit considéré ou non comme lié au(x) médicament(s) étudié(s). Un événement indésirable grave est un événement indésirable dont l'issue est fatale, qui présente un risque pour la vie de la personne, qui est susceptible de provoquer un handicap permanent ou qui entraîne l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation. En outre, toute anomalie congénitale ou manifestation maligne est considérée comme un événement indésirable grave. On appelle événement indésirable inattendu un événement dont le type, la gravité ou l'incidence ne sont pas mentionnés dans la brochure de l'investigateur, dans le dossier général de l'essai ou ailleurs. Lorsque, à l'issue de l'évaluation, une relation probable entre la prise du médicament et l'événement indésirable est établie, cet événement indésirable est considéré comme une réaction indésirable (voir ci-dessous).

Événement indésirable grave : (voir Événement indésirable).

Événement indésirable inattendu : (Voir Événement indésirable).

**Inspection :** audit officiel effectué par les autorités compétentes, sur le site et (ou) chez le promoteur en vue de contrôler le respect des bonnes pratiques cliniques décrites dans le présent document.

**Investigateur(s) :** personne(s) responsable(s) de la réalisation pratique d'un essai et de la protection, de la santé et du bien-être des personnes participant à l'essai.

Un investigateur est une personne :  
possédant les qualifications appropriées et légalement autorisée à pratiquer la médecine ou l'art dentaire ;  
possédant une formation et une expérience en matière de recherche, notamment dans le domaine clinique de l'essai envisagé ;  
familiarisée avec le contexte et les exigences de l'essai ;  
connue pour ses hautes qualités éthiques et son intégralité professionnelle.

Le statut juridique des personnes autorisées à agir en tant qu'investigateurs peut varier d'un Etat membre à un autre.

Sur les études multicentriques, un investigateur coordonnateur ou principal, ayant la responsabilité de la coordination des investigateurs dans les différents sites, peut être désigné.

**Médicament :** la définition des termes "médicament" et "substance" est donnée à l'article 1 de la Directive 65/65/CEE modifiée.

**Médicament étudié :** principe actif mis sous une forme pharmaceutique ou placebo évalués ou utilisés en tant que référence dans un essai clinique.

**Moniteur :** personne désignée par le promoteur ou par l'organisme prestataire de service, responsable auprès du promoteur ou de l'organisme prestataire de service de la surveillance de l'essai, des rapports concernant son état d'avancement et de la vérification des données. Le moniteur doit avoir les qualifications et l'expérience requises pour assurer avec compétence la surveillance de l'essai en question. Des assistants techniques formés peuvent aider le moniteur dans le recueil et le traitement de la documentation.

**Organisme prestataire de service :** organisme scientifique (à but lucratif, universitaire ou autre) auquel un promoteur peut transférer certaines de ses tâches et obligations. Tout transfert de ce genre doit être précisé par écrit.

**Personne participant à un essai :** être humain volontaire, malade ou sain, participant à un essai clinique.

**Procédures opératoires standards :** instructions permanentes détaillées et écrites du promoteur pour la conduite d'essais cliniques. Elles fournissent un cadre général pour la mise en oeuvre et la réalisation efficaces d'un essai particulier telles que décrites dans le présent document.

**Promoteur :** personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion et (ou) du financement d'un essai clinique. Lorsqu'un investigateur prend lui-même l'initiative d'un essai et qu'il en assume l'entière responsabilité, et que cet essai peut ensuite faire partie d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, l'investigateur joue également le rôle de promoteur.

**Protocole :** document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques de l'essai, et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré. Une liste des éléments à inclure dans le protocole figure à l'annexe de la présente note explicative.

**Rapport final :** description complète de l'essai à l'issue de ce dernier, avec une description du matériel et des méthodes mises en oeuvre (y compris les méthodes statistiques), une présentation et une évaluation des résultats, les analyses statistiques des résultats et une évaluation critique statistique et clinique.

**Vérification/Validation des données :** procédures mises en oeuvre pour assurer que les données figurant dans le rapport final de l'essai correspondent aux observations originales. Ces procédures sont applicables aux données brutes, aux cahiers d'observation sur papier ou sur support magnétique, aux documents imprimés par ordinateur, aux analyses et tableaux statistiques (voir Audit, Inspection, Contrôle de qualité).

## PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS ET CONSULTATION DES COMITES D'ETHIQUE

### PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS

- 1.1. La version en vigueur de la déclaration d'Helsinki constitue la base éthique d'essais cliniques. Elle doit être entièrement connue et suivie par toute personne engagée dans une activité de recherche chez l'homme.
- 1.2. La protection et le bien-être des personnes participant à l'essai relèvent en dernier ressort de la responsabilité de l'investigateur, mais l'existence d'un comité d'éthique et l'obtention du consentement libre et éclairé apportent, pour la protection de ces personnes, des garanties indépendantes.

### COMITES D'ETHIQUE

- 1.3. Le promoteur et (ou) l'investigateur doivent demander l'avis d'un comité d'éthique sur l'adéquation du protocole (y compris ses annexes) à l'essai ainsi que sur les méthodes et les documents utilisés pour l'information des personnes et le recueil de leur consentement éclairé.
- 1.4. Le comité d'éthique doit être informé de toute modification du protocole et de tout événement indésirable grave ou inattendu survenant durant l'essai et pouvant affecter la sécurité des personnes ou la conduite de l'essai. Son avis doit être demandé si une réévaluation des aspects éthiques de l'essai s'avère indispensable.
- 1.5. L'essai ne peut être mis en route avant que le comité d'éthique n'ait émis un avis favorable sur les procédures et la documentation. Le promoteur et l'investigateur doivent prendre en compte les recommandations du comité d'éthique.
- 1.6. Lors de la soumission d'un projet d'essai clinique à un comité d'éthique, celui-ci doit considérer les points suivants :
  - a) la capacité, pour l'investigateur, de réaliser l'essai, eu égard à ses qualifications, son expérience, son équipe et ses moyens logistiques, compte tenu des informations dont dispose le Comité ;
  - b) l'adéquation du protocole aux objectifs de l'étude ; son efficacité scientifique, c'est-à-dire la possibilité de parvenir à des conclusions sûres avec une exposition aussi limitée que possible pour les personnes ; et la justification des risques et inconvénients prévisibles par rapport aux avantages prévus pour les personnes participantes et (ou) d'autres personnes ;
  - c) la qualité et le caractère complet des informations écrites à communiquer aux personnes, à leurs proches, à leurs tuteurs et, s'il y a lieu, à leurs représentants légaux ;
  - d) la façon dont le recrutement et l'information des personnes sont menés ainsi que les modalités de recueil du consentement. Toutes les informations destinées aux personnes sollicitées et (ou) à leurs représentants légaux doivent être soumises dans leur forme définitive ;

d'une personne si ceux-ci peuvent être attribués à un essai clinique, et toute assurance ou indemnité couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur ;

f) la mesure dans laquelle les investigateurs et les personnes participantes pourraient être rémunérés ou recevoir une indemnité pour leur participation.

- 1.7. Le comité d'éthique doit émettre son avis par écrit, dans un délai raisonnable, en identifiant avec précision l'essai, les documents étudiés et la date de l'examen.

### CONSENTEMENT ECLAIRE

- 1.8. Les principes du consentement éclairé figurant dans la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki doivent être respectés lors de chaque essai clinique.
- 1.9. Chaque fois que cela est possible, les informations doivent être données à la fois oralement et par écrit. Aucune personne ne peut être forcée à participer à un essai. Les personnes, leur famille, leurs tuteurs ou, le cas échéant, leurs représentants légaux doivent avoir toute latitude de s'enquérir des modalités de l'essai. Les informations doivent préciser clairement que le refus de participer à un essai ou le retrait de l'essai à n'importe quel stade n'entraîne aucun désavantage pour la prise en charge ultérieure de la personne. Celle-ci doit disposer d'un délai suffisant pour décider si elle souhaite participer à l'essai.
- 1.10. La personne doit être informée du fait que des informations personnelles pourront être étudiées durant l'audit par les autorités compétentes et des personnes habilitées ; elles seront traitées et conservées de façon à maintenir la plus stricte confidentialité.
- 1.11. La personne doit être informée des procédures d'indemnisation et de traitement prévues au cas où elle subirait des dommages ou une invalidité du fait de sa participation à l'essai.
- 1.12. Si une personne consent à participer, après avoir reçu des explications complètes et compréhensibles concernant l'essai (ses objectifs, les bénéfices attendus pour les personnes participantes et (ou) pour des tiers, les traitements de référence ou les placebos, les risques et les inconvénients - par exemple : des procédures invasives - et, le cas échéant, une explication de tout traitement classique et reconnu de remplacement), son consentement doit être consigné de façon appropriée. Il doit être confirmé soit par la signature datée de la personne, soit par la signature d'un témoin indépendant qui atteste par écrit l'assentiment de l'intéressé. Dans les deux cas, la signature confirme que le consentement repose sur une information bien comprise et que la personne a librement choisi de participer à l'essai, sans préjudice de ses droits juridiques et éthiques, tout en ayant la possibilité de se retirer de l'essai sans devoir en indiquer la raison, sauf en cas de survenue d'un événement indésirable.
- 1.13. Lorsque le patient est incapable de donner personnellement son consentement (en cas, par exemple, d'inconscience, de troubles mentaux ou de handicap mental sévères) son inclusion dans un essai peut être acceptable si le comité d'éthique donne son accord de principe et si l'investigateur est d'avis que la participation de ce patient est de son intérêt et contribuera à son bien-être. L'accord d'un représentant juridiquement qualifié partageant cet avis doit également être consigné par écrit, signé et daté. L'impossibilité d'obtenir ni un consentement éclairé écrit ni un consentement oral attesté par écrit par un témoin doit être consignée et motivée par écrit par l'investigateur.
- 1.14. Un consentement écrit et signé doit toujours être obtenu de la personne elle-même dans un essai sans finalité thérapeutique, à savoir lorsque l'intéressé ne peut en retirer aucun bénéfice clinique direct.

## CHAPITRE 2

### RESPONSABILITES

**Note :** Les responsabilités concernant le recueil et la gestion des données, l'archivage, les statistiques et l'assurance de qualité sont traitées dans les chapitres suivants.

#### PROMOTEUR

- 2.1. Le promoteur doit établir des procédures opératoires standards détaillées ayant pour but de faire respecter les bonnes pratiques cliniques. Il doit conduire un audit interne de l'essai. Il doit convenir avec l'investigateur de la répartition des responsabilités (voir point 2.3 k).
- 2.2. Le promoteur et l'investigateur doivent signer le protocole pour marquer leur accord sur les modalités de l'essai clinique et les moyens d'enregistrer les données (par exemple : les cahiers d'observation). Toute modification du protocole doit être agréée par le promoteur et l'investigateur avant que la modification ne soit mise en œuvre. Tout accord de ce type doit être consigné.
- 2.3. Responsabilités particulières du promoteur :
  - a) sélectionner l'investigateur, en veillant à ce que le site de l'essai et les moyens logistiques soient adaptés et disponibles ; s'assurer des qualifications de l'investigateur ainsi que de sa disponibilité pour toute la durée de l'essai ; s'assurer de son accord pour entreprendre l'essai conformément au protocole et selon les bonnes pratiques cliniques, y compris son acceptation des procédures de vérification, d'audit et d'inspection ;
  - b) fournir à l'investigateur les données chimiques/pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques (y compris les essais antérieurs et les essais en cours), qui doivent être suffisantes pour justifier la nature, la taille et la durée de l'essai ; ceci constitue une condition préalable à la planification de l'essai. Le promoteur doit de plus transmettre à l'investigateur toute nouvelle information devenant disponible au cours de l'essai et pouvant avoir des conséquences pour l'essai. Toutes les informations nécessaires doivent figurer dans la brochure de l'investigateur qui doit être complétée et mise à jour par le promoteur chaque fois que de nouvelles informations pertinentes sont disponibles ;
  - c) soumettre (le cas échéant) la notification ou la demande aux autorités concernées et assurer la présentation de tous les documents requis au comité d'éthique ; communiquer toute modification ou toute violation du protocole, si celle-ci peut avoir une influence sur la sécurité des personnes ; informer l'investigateur et les autorités concernées de l'arrêt prématuré d'un essai, et des raisons de cet arrêt ;
  - d) fournir le ou les médicaments étudiés, d'une composition parfaitement définie, préparés conformément aux bonnes pratiques de fabrication, conditionnés et étiquetés de façon à garantir une éventuelle procédure en insu.

Un nombre suffisant d'échantillons de chaque lot et un registre des données analytiques et des caractéristiques doivent être conservés pour référence, afin qu'un laboratoire indépendant puisse révéifier les médicaments étudiés, p. ex. pour leur bioéquivalence.

Un registre des quantités fournies des médicaments étudiés doit être conservé avec les numéros de lot ou de série. Le promoteur doit s'assurer que l'investigateur établit à l'intérieur de son établissement un système pour que les médicaments étudiés soient manipulés, stockés et utilisés en toute sécurité (voir point 2.5 j).

- c) désigner des moniteurs formés et l'ensemble des personnes intervenant dans la recherche clinique et assurer leur formation continue.
- f) désigner des personnes ou des comités appropriés assurant la direction et la surveillance de l'essai, le recueil, la gestion et le traitement statistique des données et la rédaction du rapport de l'essai.
- g) examiner immédiatement avec l'investigateur tous les événements indésirables graves ; prendre les mesures requises pour assurer la sécurité des personnes participant à l'essai ; et informer les autorités compétentes selon les dispositions en vigueur.
- h) communiquer immédiatement à l'investigateur toute information ayant des conséquences directes pour l'essai et devenant disponible au cours de celui-ci, et s'assurer que le comité d'éthique soit informé si nécessaire par le ou les investigateurs.
- i) assurer la préparation d'un rapport final complet de l'essai, qui puisse être utilisé en vue de l'enregistrement du médicament, que l'essai ait été achevé ou non. Des mises à jour concernant la sécurité d'emploi du médicament peuvent être exigées. Pour les essais de longue durée, un rapport annuel pourra être demandé par les autorités.
- j) donner une indemnisation ou un traitement adéquat aux personnes participantes ou à leurs ayants droit en cas de dommages ou de décès dus à l'essai ; assurer à l'investigateur une protection juridique et financière, sauf pour les cas de comportement délictueux et (ou) de négligence.
- k) convenir avec le ou les investigateurs de la répartition des responsabilités pour le traitement des données, l'analyse statistique, le rapport des résultats et d'une ligne de conduite en matière de publication.

#### MONITEUR

2.4. Le moniteur est le lien de communication principal entre le promoteur et l'investigateur.

Responsabilités du moniteur :

- a) travailler conformément à une procédure opératoire standard prédéterminée, rendre visite à l'investigateur avant, durant et après l'essai afin de contrôler le respect du protocole et de s'assurer que toutes les données sont correctement et complètement enregistrées et figurent dans les rapports, et que le consentement éclairé est obtenu de chaque personne et consigné avant sa participation à l'essai ;
- b) s'assurer que le lieu où l'essai est réalisé dispose d'une surface, de moyens logistiques (y compris de laboratoire), d'équipement et d'un personnel adéquats, et que suffisamment de personnes sont susceptibles d'être incluses dans l'essai pendant toute sa durée ;
- c) s'assurer que tout le personnel assistant l'investigateur durant l'essai a été correctement informé des modalités de l'essai et s'y conforme ;
- d) mettre en place un moyen de communication rapide entre l'investigateur et le promoteur ;
- e) comparer les cahiers d'observation avec les données de base et informer l'investigateur de toute erreur ou omission ;

f) vérifier que le stockage, la distribution, les retours et la tenue à jour du stock du ou des médicaments étudiés assurent la sécurité, sont appropriés et conformes à la réglementation de l'Etat membre (voir point 2.5 j) ;

g) assister l'investigateur dans toute procédure de notification ou de demande ;

h) assister l'investigateur dans la préparation du rapport au promoteur concernant les données et les résultats de l'essai ;

i) après chaque visite et après tout appel téléphonique, échange de lettres et autres contacts pertinents avec l'investigateur, en faire rapport par écrit (rapport du moniteur) au promoteur et au comité directeur, s'il existe (méthode des traces écrites systématiques préconisée par les professionnels de l'audit).

#### INVESTIGATEUR

2.5. Responsabilités de l'investigateur :

a) être tout à fait familiarisé avec les propriétés du ou des médicaments étudiés, décrits dans la brochure de l'investigateur ;

b) s'assurer qu'il dispose de suffisamment de temps pour conduire et mener à bien l'essai, et dispose pour toute la durée de celui-ci d'un personnel et de moyens logistiques (y compris de laboratoire) appropriés ; s'assurer que d'autres essais ne détournent pas de l'essai en cours des participants ou des moyens indispensables ;

c) indiquer le nombre de patients qui auraient satisfait durant la période précédant l'essai aux critères d'inclusion prévus, afin de donner des assurances quant aux possibilités de recrutement ;

d) soumettre au promoteur et - le cas échéant - aux autorités concernées un curriculum vitae à jour et toutes autres références utiles ;

e) accepter et signer le protocole avec le promoteur ; confirmer par écrit qu'il a lu et compris le protocole et qu'il mènera l'essai conformément au protocole et aux bonnes pratiques cliniques, en acceptant la surveillance du moniteur et les procédures de contrôle ; convenir avec le promoteur d'une ligne de conduite en matière de publication ;

f) nommer si nécessaire un coordonnateur local afin d'aider à la gestion de l'essai ;

g) soumettre la notification ou la demande aux instances concernées, y compris la direction de l'hôpital et le Comité d'Éthique, conjointement avec le promoteur si nécessaire ;

h) fournir des informations à tous les membres du personnel intervenant dans l'essai ou la prise en charge des patients ;

i) obtenir le consentement éclairé des personnes participant à l'essai avant leur inclusion, conformément aux principes énoncés aux points 1.8 à 1.15 ;

j) établir un système qui assure que les livraisons par le promoteur des médicaments pour l'étude sont correctement réceptionnées par une personne responsable (p. ex. un pharmacien), que ces livraisons sont enregistrées, que les médicaments étudiés sont manipulés et stockés de façon à assurer une parfaite sécurité, que les médicaments étudiés ne sont délivrés qu'à des personnes participant à l'essai conformément au protocole et que tout médicament inutilisé est renvoyé au promoteur. À la fin de l'essai, on doit pouvoir constater la concordance des quantités livrées avec les quantités utilisées ou retournées. Toute divergence doit être justifiée. Les certificats de réception et de retour doivent être signés ;

## CHAPITRE 3

### RECUEIL ET GESTION DES DONNEES

- k) gérer les procédures relatives aux codes et aux documents avec un soin tout particulier, et s'assurer que l'anonymat n'est levé que conformément au protocole, et que le moniteur est consulté ou informé lorsque cette opération est réalisée ;
- l) recueillir, enregistrer et rapporter correctement les données ;
- m) notifier immédiatement les événements indésirables graves au promoteur, aux comités d'éthique s'il y a lieu, et aux autorités concernées, si elles le requièrent, et fournir la documentation qui s'y rapporte ; prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes participantes ;
- n) mettre toutes les données à la disposition du promoteur ou du moniteur et (ou) des autorités concernées, si elles le requièrent, à des fins de validation, d'audit ou d'inspection ;
- o) signer et transmettre les données (cahiers d'observation), résultats et interprétations (analyses et rapports) de l'essai au promoteur et aux autorités concernées, si elles le requièrent. Les investigateurs associés et les responsables des analyses (y compris les analyses statistiques) et de l'interprétation des résultats doivent contresigner ces documents ;
- p) adopter et signer le rapport final de l'essai. Pour des essais multi-centriques, la signature du coordonnateur peut suffire si cela est prévu par le protocole ;
- q) veiller à ce que tout le personnel intervenant dans l'essai respecte la confidentialité de toutes les informations concernant les personnes participantes ainsi que des informations fournies par le promoteur ;
- r) respecter les points suivants relatifs aux soins des personnes participantes :
  - si nécessaire, un équipement de réanimation doit être immédiatement disponible en cas d'urgence ;
  - l'investigateur est médicalement responsable des personnes placées sous sa responsabilité pour la durée de l'essai et doit s'assurer que des soins médicaux appropriés continuent à leur être prodigués après l'essai ;
  - en cas de résultats de laboratoire ou de données cliniques anormaux, la personne participante doit bénéficier d'un suivi après la fin de l'essai ;
  - s'il y a lieu, les personnes participantes doivent être munies d'une carte indiquant leur participation à un essai clinique. Les adresses et numéros de téléphone de contact doivent être indiqués au cas où une intervention serait nécessaire en dehors du lieu de l'essai ;
  - le dossier médical doit clairement indiquer que la personne participe à un essai clinique ;
  - le médecin de famille doit normalement être informé, avec le consentement de l'intéressé.

#### INVESTIGATEUR

- 3.1. L'investigateur s'engage à s'assurer que les observations et les résultats sont correctement et complètement enregistrés dans les cahiers d'observation et signés.
- 3.2. Les données peuvent faire l'objet d'un enregistrement informatique si le système est contrôlé en conformité avec les dispositions du guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments dans la Communauté européenne.
- 3.3. Si les données concernant l'essai sont directement informatisées, il faut des garanties suffisantes quant à leur validation ; en particulier il est nécessaire de disposer d'un document édité, daté et signé et de copies de sauvegarde. Les systèmes informatiques doivent être validés et un mode d'emploi détaillé doit être fourni et maintenu à jour.
- 3.4. Toutes les corrections apportées au cahier d'observation et sur tout autre document concernant les données brutes sur support papier doivent être effectuées de manière à ne pas rendre illisibles les inscriptions originales. Les données correctes doivent être insérées avec les raisons de la correction, datées et paraphées par l'investigateur. En ce qui concerne le traitement informatique des données, seules des personnes autorisées doivent être en mesure de saisir ou de modifier des données dans le système et un registre des modifications et suppressions doit être conservé.
- 3.5. Si des données sont modifiées durant le traitement, la transformation doit faire l'objet de justifications écrites et la procédure doit être validée.
- 3.6. Les résultats de laboratoire doivent toujours être reportés, avec les valeurs de référence normales, sur le cahier d'observation ou annexés à ce dernier. Les valeurs qui ne se situent pas dans la plage de référence admise ou qui présentent des divergences significatives par rapport à des valeurs antérieures doivent être examinées et commentées par l'investigateur.
- 3.7. Des données autres que celles prévues par le protocole peuvent apparaître sur le cahier d'observation. Elles doivent être identifiées comme étant des observations additionnelles et leur portée doit être indiquée par l'investigateur.
- 3.8. Les unités de mesure doivent toujours être précisées. La transformation d'unités doit toujours être indiquée et justifiée.
- 3.9. L'investigateur doit toujours tenir un registre confidentiel pour permettre l'identification sans ambiguïté de chaque patient.

#### PROMOTEUR ET MONITEUR

- 3.10. Le promoteur doit utiliser des programmes de traitement des données validés, fiables, accompagnés de modes d'emploi adéquats pour les utilisateurs.
- 3.11. Des mesures adaptées doivent être prises par le moniteur pour éviter que des données manquantes soient négligées ou que soient enregistrées des données incohérentes. Il faut indiquer clairement si une procédure informatique attribue des valeurs manquantes.
- 3.12. Lorsque des systèmes de traitement informatique des données ou d'entrée télématique sont utilisés, les procédures opératoires standards de ces systèmes doivent être disponibles. Ces systèmes doivent être

conçus pour permettre une correction après chargement et cette correction doit apparaître dans un dossier d'audit (voir points 3.4 et 3.16).

- 3.13. Le promoteur doit assurer la plus grande précision possible lors de la transformation de données. Il doit toujours être possible d'obtenir une édition informatique qui puisse être comparée avec les observations et les résultats originaux.
- 3.14. Le promoteur doit être en mesure d'identifier toutes les données relatives à chaque patient à l'aide d'un code ne présentant aucune ambiguïté (voir point 3.9).
- 3.15. Si des données sont transformées en cours de traitement, la transformation doit être explicitée et la méthode validée.
- 3.16. Le promoteur doit tenir à jour une liste des personnes autorisées à apporter des corrections. Il doit protéger l'accès aux données à l'aide de systèmes de sécurité appropriés.

#### ARCHIVAGE DES DONNÉES

- 3.17. L'investigateur doit conserver une liste des codes d'identification des patients pendant au moins 15 ans après l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai. Les dossiers des malades et les autres données de base doivent être conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'établissement ou le cabinet médical le permettent, mais pas moins de 15 ans. Le promoteur ou le propriétaire suivant doit conserver toute autre documentation relative à l'essai pendant toute la durée de vie du médicament. Les données archivées peuvent être conservées sur microfiches ou sur support informatique, pour autant qu'il y ait un système de sauvegarde et qu'une copie sur papier puisse être obtenue si nécessaire.
- 3.18. Le protocole, la documentation, les avis ou autorisations et tous les autres documents concernant l'essai, y compris les certificats d'audit et d'inspection, doivent être conservés par le promoteur dans le dossier de référence de l'essai.
- 3.19. Les données relatives aux événements indésirables doivent toujours figurer dans le dossier de référence de l'essai.
- 3.20. Le rapport final doit être conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant 5 ans au-delà de la vie du médicament. Tout changement de propriété des données doit être consigné.
- 3.21. Toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées si elles le requièrent.

#### LANGUES ET TERMINOLOGIE

- 3.22. Toutes les informations écrites et tout autre matériel fournis aux personnes participantes et au personnel para-médical doivent utiliser une langue et une terminologie facilement compréhensibles.
- 3.23. Les autorités compétentes ont donné leur accord pour accepter les cahiers d'observation en anglais.

## CHAPITRE 4

### STATISTIQUES

- 4.1. Le recours à des compétences biostatistiques est requis avant et durant l'essai, c'est-à-dire depuis la conception du protocole jusqu'à la rédaction du rapport final.
- 4.2. Il revient au promoteur et à l'investigateur de décider ensemble où et par qui les travaux statistiques seront effectués.

#### METHODES STATISTIQUES

- 4.3. L'intégrité scientifique d'un essai clinique et la crédibilité des données produites dépendent en premier lieu de la conception de l'essai. Dans le cas d'essais comparatifs, le protocole doit par conséquent décrire:
  - a) une justification a priori de la différence recherchée entre les traitements que l'essai est supposé mettre en évidence et la capacité de détecter cette différence, prenant en compte d'une part les informations cliniques et scientifiques et d'autre part la signification clinique des différences statistiques ;
  - b) les mesures prises pour éviter les biais, en particulier les méthodes de randomisation lorsqu'elles sont applicables.

#### RANDOMISATION ET PROCEDURES EN INSU

- 4.4. En cas de randomisation, la procédure doit être décrite. Lorsqu'un code scellé pour chaque traitement individuel a été fourni dans le cadre d'un essai en insu avec randomisation, il doit être conservé sur le site d'investigation et par le promoteur.
- 4.5. Dans le cas d'un essai en simple ou double insu, le protocole doit préciser les conditions dans lesquelles l'anonymat peut ou doit être levé. En cas d'urgence il faut pouvoir déterminer quel a été le traitement d'une personne déterminée. Le système ne doit permettre l'accès à la clé du code que pour une personne à la fois. Il faut justifier la levée de l'anonymat dans le cahier d'observation.

#### ANALYSES STATISTIQUES

- 4.6. Le protocole doit préciser le ou les types d'analyse statistique qui seront utilisés. Toute déviation ultérieure par rapport à ce plan doit être décrite et justifiée dans le rapport final de l'essai. Le plan d'analyse et son exécution doivent être réalisés ou confirmés par un statisticien identifié, ayant une qualification et une expérience appropriées. L'éventualité et les circonstances d'analyses intermédiaires doivent également être précisées dans le protocole.
- 4.7. L'investigateur et le moniteur doivent faire en sorte que les données collectées soient de qualité élevée. Le statisticien doit assurer l'intégrité des données lors de leur traitement.

Les résultats des analyses statistiques seront présentés de manière à faciliter l'interprétation de leur signification clinique ; par exemple par des estimations de l'ordre de grandeur de l'effet ou de la différence des traitements avec des intervalles de confiance, plutôt que de se baser uniquement sur des calculs de signification statistique.

Les analyses statistiques doivent rendre compte des données manquantes, inutilisées ou erronées. Toutes les omissions de ce type doivent donner lieu à une documentation afin d'en permettre l'examen.

---

## CHAPITRE 5

### ASSURANCE DE QUALITE

- 5.1. Le promoteur doit mettre en oeuvre un système d'assurance de qualité comportant tous les éléments mentionnés dans ce chapitre et définis dans le glossaire.
  - 5.2. Toutes les observations et conclusions doivent être vérifiables. Ceci se révèle particulièrement important pour la crédibilité des données et pour garantir que les conclusions présentées sont correctement déduites des données brutes. Les procédés de vérification doivent par conséquent être décrits et justifiés. Les méthodes de vérification portant sur un échantillonnage statistiquement contrôlé peuvent être acceptables.
  - 5.3. Chaque stade de recueil et de gestion des données doit faire l'objet d'un contrôle de qualité en vue de garantir que les données sont fiables et qu'elles ont été traitées correctement.
  - 5.4. Les audits réalisés par le promoteur doivent être menés par des personnes et des moyens logistiques indépendants des responsables de l'essai.
  - 5.5. Toutes les recommandations, exigences ou documents évoqués dans la présente note explicative peuvent faire l'objet d'un audit et doivent donc être à la disposition d'un audit émanant du promoteur ou d'un organisme indépendant désigné et (ou) des autorités compétentes (Inspection).
  - 5.6. Les sites de recherche, les moyens utilisés et les laboratoires, ainsi que toutes les données (y compris les données de base) et tous les documents doivent être disponibles pour inspection par les autorités compétentes.
-

## ANNEXE

### 1. INTRODUCTION

La présente annexe fournit des explications sur certains aspects pratiques des essais cliniques. Elle couvre la plupart des points contenus dans la note explicative intitulée "Recommandations de base pour la conduite d'essais cliniques dans la Communauté européenne" (La Réglementation des Médicaments dans la Communauté européenne, Vol III, pp 115-132, n° de catalogue CB-55-89-843-EN-C, ISBN 92-825-9612-2).

Cette note explicative sera revue, étant donné que certaines parties sont maintenant reprises dans la présente annexe.

### 2. GENERALITES

Lors de la préparation d'essais de médicaments chez l'homme, il importe d'envisager de façon approfondie les problèmes spécifiques à chaque essai et il convient que les solutions choisies soient parfaitement fondées, tant du point de vue scientifique qu'éthique. Il faut souligner que cette responsabilité incombe à la fois aux promoteurs et aux investigateurs. En outre, compte tenu de la stratégie de l'évaluation clinique de nouveaux principes actifs, il est instamment recommandé de prévoir et de concevoir chaque essai dans le cadre d'un ensemble structuré d'études (plan de développement).

### 3. DEFINITION D'UN ESSAI CLINIQUE

Dans ce contexte, un essai clinique est toute étude systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et (ou) d'identifier tout effet indésirable ; d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Généralement, les essais cliniques sont divisés en quatre phases. Il n'est pas possible de délimiter ces phases avec précision et il existe des avis divergents quant aux modalités et à la méthodologie de ces quatre phases. Sur la base de leurs objectifs, les différentes phases de la mise au point des médicaments peuvent être définies brièvement comme suit :

#### a) Phase I

Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en faisant le plus souvent appel à des volontaires sains. L'objectif est de procéder à une évaluation préliminaire de la sécurité d'emploi et d'établir un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du principe actif chez l'homme.

#### b) Phase II

Essais thérapeutiques pilotes. L'objectif est de mettre en évidence l'activité et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme du principe actif chez des patients souffrant d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif doit permettre de traiter. Les essais sont effectués chez un nombre limité de personnes et souvent, à la fin de cette phase, selon un protocole comparatif (par exemple : contre placebo). Cette phase vise également à déterminer les doses et posologies appropriées et, si possible, de faire apparaître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais thérapeutiques sur un plus grand nombre de patients.

#### c) Phase III

Essais chez des groupes de patients plus importants et, si possible, diversifiés, afin de déterminer le rapport sécurité d'emploi/efficacité à court et à long terme, ainsi que pour évaluer la valeur thérapeutique globale et relative d'une ou plusieurs formes du principe actif. Il faut étudier le type et le profil des effets indésirables les plus fréquents, ainsi que les caractéristiques spécifiques du médicament (par exemple, interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, facteurs

conduisant à des résultats différents tels que l'âge, etc). Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double insu avec randomisation, bien que d'autres types d'essai puissent être acceptables, notamment pour les études de sécurité d'emploi à long terme. De façon générale, les conditions lors des essais doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

#### d) Phase IV

Essais réalisés après la mise sur le marché d'un médicament ; il faut toutefois signaler que certaines divergences demeurent concernant la définition de cette phase. Les essais de phase IV sont réalisés sur la base des informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit dans l'autorisation de mise sur le marché. Ils ont, par exemple, un objectif de pharmacovigilance ou d'évaluation de l'intérêt thérapeutique ou de stratégies thérapeutiques. Tout en tenant compte des circonstances, les études de la phase IV doivent être réalisées de façon équivalente aux essais cliniques effectués avant la mise sur le marché, tels que décrits ci-dessus (comportant au minimum un protocole). Des essais cliniques effectués après la mise sur le marché en vue d'étudier de nouvelles indications, de nouveaux modes d'administration ou de nouvelles associations sont à considérer comme des essais pour un nouveau médicament.

### 4. DISPOSITIONS ASSURANT DES CONDITIONS D'ESSAI OPTIMALES

Un protocole d'essai (voir paragraphe 6) doit être établi et suivi, et des instructions appropriées doivent être fournies à toutes les personnes intervenant dans l'essai.

Les conditions dans lesquelles l'essai sera réalisé doivent être établies judicieusement et préparées avec soin. Elles doivent offrir des garanties de qualité suffisantes, notamment quant à la surveillance des patients ou des volontaires sains, au personnel, aux laboratoires (le cas échéant), aux instructions en cas d'urgence, etc.

Enfin, la répartition des responsabilités entre le promoteur, le moniteur et le ou les investigateurs et tous les collaborateurs doit être clairement définie avant le début de l'essai clinique.

### 5. DONNEES PREALABLES

Les données chimiques et pharmaceutiques, pharmacologiques et toxicologiques sur le principe actif et (ou) la forme pharmaceutique concernée doivent être disponibles et évaluées par un ou des experts avant qu'un nouveau médicament soit soumis à des essais cliniques. Il convient de souligner que le promoteur a la charge de fournir un ensemble de données exhaustives et pertinentes, par exemple sous forme d'une brochure de l'investigateur.

Lorsqu'un principe actif doit être étudié en phases II, III et IV, l'ensemble des données recueillies chez l'homme doit être pris en compte. Avant d'entreprendre la phase II, il est obligatoire d'examiner les résultats d'études de pharmacologie chez l'homme. Outre les effets sur les fonctions cibles, les effets éventuels sur d'autres systèmes d'organes importants doivent avoir été étudiés à des doses appropriées, bien que ceci puisse ne pas être possible dans toutes les études. Il faut également tenir compte des résultats de la cinétique du principe actif, de sa distribution et (ou) de son élimination (le cas échéant après administration par plusieurs voies). On tiendra compte aussi des résultats d'autres essais sur lesquels est fondé le choix de la posologie, comme les études des relations dose/réponse et (ou) concentration/effet et les essais de tolérance. Avant d'entamer la phase III, les résultats des essais cliniques antérieurs doivent être analysés. Il convient de tenir compte de la possibilité d'interactions médicamenteuses.

### 6. PROTOCOLE D'ESSAI

Un essai bien conçu repose essentiellement sur un protocole judicieusement étudié, bien structuré et

S'il y a lieu, le protocole doit contenir au minimum les informations figurant dans la liste ci-dessous ou cette liste devrait au moins être consultée lorsqu'on envisage un essai.

## 1. INFORMATIONS GENERALES

- a) titre du projet ;
- b) nom de l'investigateur (des investigateurs) cliniquement responsable(s) de l'essai et nom des autres intervenants éventuels, ainsi que leurs compétences professionnelles ("médecin", "biochimiste", "infirmière", "statisticien", etc.) ;
- c) nom du promoteur, le cas échéant ;
- d) établissement hospitalier/service/équipe médicale qui se chargera de la réalisation de l'essai (affiliations, adresses).

## 2. JUSTIFICATION ET OBJECTIFS

- a) objectif de l'essai ;
- b) raison de sa réalisation ;
- c) état de la question et de son contexte, avec référence à la littérature pertinente ;

## 3. ETHIQUE

- a) considérations éthiques générales relatives à l'essai ;
- b) description de la façon dont les personnes participantes seront informées et dont leur consentement sera obtenu ;
- c) raisons éventuelles de ne pas demander le consentement éclairé.

## 4. CALENDRIER GENERAL

- a) description du calendrier de l'essai, c'est-à-dire : durée prévue, dates de début et de fin ;
- b) justification du calendrier, notamment en tenant compte des résultats des études de sécurité des principes actifs ou des médicaments, de l'évolution de la maladie en question et de la durée prévue du traitement.

## 5. CONCEPTION GENERALE

- a) description du type d'essai (essai contrôlé, essai pilote, par exemple) et de la phase à laquelle il est rattaché ;
- b) description de la méthode de tirage au sort, y compris les procédures et les dispositions pratiques ;
- c) description de la conception de l'essai (par exemple, groupes parallèles, protocole croisé) et de la technique d'insu choisie (double insu, simple insu) ;
- d) description d'autres mesures mises en oeuvre pour minimiser les biais.

## 6.6. SELECTION DES PARTICIPANTS

- a) description des personnes participantes (patients, volontaires sains), y compris âge, sexe, appartenance ethnique, facteurs pronostiques, etc ;
- b) description précise des critères de pré-inclusion ;
- c) critères exhaustifs d'inclusion, d'exclusion et de sortie d'essai.

## 6.7. TRAITEMENT

- a) description précise du ou des médicaments utilisés (formes commerciales et non "forme galénique réservée aux essais") et justification de la posologie ;
- b) description du traitement administré au(x) groupe(s) témoin(s) ou pendant la ou les périodes de contrôle (placebo, autres médicaments, etc.) ;
- c) voie d'administration, doses, posologie, durée d'administration du médicament étudié contenant le principe actif et (ou) des médicaments de référence ;
- d) règles d'utilisation des traitements associés ;
- e) mesures mises en oeuvre pour assurer la sécurité dans le stockage et la dispensation des médicaments ;
- f) mesures permettant d'assurer et de contrôler le strict respect des prescriptions (vérification de l'observance du traitement).

## 6.8. EVALUATION DE L'EFFICACITE

- a) définition des critères d'évaluation ;
- b) description des méthodes de mesure et d'enregistrement des effets ;
- c) dates et durées d'enregistrement de ces effets ;
- d) description des analyses et (ou) des tests particuliers à effectuer (pharmacocinétiques, cliniques, biologiques, radiologiques, etc).

## 6.9. EVENEMENTS INDESIRABLES

- a) méthodes d'enregistrement des événements indésirables ;
- b) dispositions à prendre en cas de complications ;
- c) informations sur le lieu où est conservé le code d'insu et sur la façon de lever l'anonymat en cas d'urgence ;
- d) modalités de notification des événements indésirables, en précisant qui est responsable et qui est destinataire de la notification, et les délais de notification.

- a) plan détaillé et précis des diverses étapes et procédures en vue d'un contrôle et d'une surveillance aussi efficaces que possible de l'essai ;
- b) précisions et instructions concernant les écarts prévisibles par rapport au protocole ;
- c) répartition et coordination des tâches et des responsabilités au sein de l'équipe de recherche ;
- d) instructions données au personnel, y compris la description de l'essai ;
- e) adresses, numéros de téléphone etc., permettant aux membres du personnel de prendre contact à tout moment avec l'équipe de recherche ;
- f) s'il y a lieu, considérations en matière de confidentialité.

#### 6.11. TRAITEMENT DES RESULTATS

- a) procédures de recueil, de gestion et de traitement des résultats concernant les effets du ou des médicaments expérimentés et les événements indésirables ;
- b) procédures pour la tenue de fichiers et des dossiers de chaque participant à l'essai. Les informations doivent permettre une identification aisée de chaque patient ou volontaire sain. Une copie du cahier d'observation doit être jointe.

#### 6.12. EVALUATION

- a) description précise de la méthode d'évaluation des résultats ;
- b) méthodes d'enregistrement et de calcul des effets des médicaments ;
- c) description de la façon dont il faut prendre en compte et analyser les exclusions et sorties d'essais ;
- d) contrôle de qualité des méthodes et des procédures d'évaluation.

#### 6.13. STATISTIQUES

- a) description détaillée des méthodes statistiques utilisées ;
- b) nombre de patients prévus pour l'essai. Motif du choix de la taille de l'échantillon, y compris appréciation ou calcul de la valeur statistique de l'essai et sa justification clinique ;
- c) description de l'équipe chargée de l'analyse statistique ;
- d) niveau de signification choisi ;
- e) règles à suivre en cas d'arrêt de l'essai.

#### 6.14. FINANCEMENT, RAPPORT, CONSULTATIONS, AUTORISATIONS OU NOTIFICATIONS, ASSURANCE, ETC.

Il est souvent souhaitable d'indiquer dans le protocole la façon dont seront traitées diverses questions qui peuvent influencer directement ou indirectement l'exécution et les résultats de l'essai.

Les éléments essentiels à cet égard figurent aux points 8 à 10 ; ils concernent entre autres le financement de l'essai, les questions d'assurance et de responsabilité civile et l'étiquetage.

#### 6.15. RESUME, SUPPLEMENTS

Le protocole devra comporter un résumé général et des suppléments appropriés (par exemple, informations données aux patients, instructions pour l'équipe de recherche, description de procédures particulières).

#### 6.16. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

La liste des références bibliographiques pertinentes citées dans le protocole devra être jointe.

#### 7. CAHIERS D'OBSERVATION

Une présentation adéquate des résultats d'un essai clinique exige une information complète sur les personnes incluses dans l'essai, sur l'administration du médicament étudié et sur l'aboutissement des procédures prévues dans le protocole. Cette information est consignée dans des cahiers d'observation, qui facilitent le suivi du sujet et qui doivent être adaptés à l'essai. Lors de la rédaction du cahier d'observation, les points ci-dessous doivent être pris en considération. Cette liste n'est pas exhaustive et le cahier d'observation doit tenir compte des caractéristiques du médicament étudié. L'omission de l'un ou l'autre de ces points doit être motivée :

- a) date, identification et lieu d'exécution de l'essai ;
- b) identification de la personne participante ;
- c) âge, sexe, taille, poids, appartenance ethnique du sujet ;
- d) autres caractéristiques de la personne (p. ex. fumeur, régime alimentaire particulier, grossesse, traitements antérieurs) ;
- e) diagnostic ; indication thérapeutique pour laquelle le médicament est administré conformément au protocole ;
- f) critères d'inclusion/d'exclusion ;
- g) durée de l'affection ; le cas échéant, délai depuis le dernier accès ;
- h) dose, posologie et administration du médicament ; renseignements sur l'observance du traitement ;
- i) durée du traitement ;
- j) durée de la période d'observation ;
- k) usage concomitant d'autres médicaments et interventions ou traitements non médicamenteux ;
- l) régime alimentaire ;
- m) relevé des paramètres mesurant l'effet (y compris date, heure et signature) ;
- n) relevé des événements indésirables observés ; type, durée, intensité, etc. ; conséquences et mesures prises ;
- o) raisons pour l'exclusion éventuelle de l'essai, raisons du dévoilement du code.

#### 8. FINANCEMENT DE L'ESSAI

Toutes les questions financières relatives à la réalisation et au rapport d'un essai doivent être clairement réglées et un budget doit être établi. Les informations concernant les sources de financement (fondations, fonds privés ou publics, promoteur ou fabricant, par exemple) doivent être disponibles. De même, la répartition des dépenses doit être claire : indemnisation de volontaires, remboursement des frais des patients, paiement d'examen particuliers, assistance technique, achat d'appareils, honoraires éventuels ou remboursements versés aux membres de l'équipe de recherche, versements à l'université ou à l'établissement de soins, etc.

Les autorités compétentes peuvent exiger des informations détaillées sur les rapports (économiques, etc.) existant entre des investigateurs et le fabricant du ou des médicaments expérimentés lorsque ces éléments ne sont pas évidents.

## 9. ASSURANCE ET RESPONSABILITE

Les patients ou les volontaires sains qui participent à un essai clinique doivent être correctement assurés contre tout dommage dû à l'essai. La responsabilité des intervenants (investigateurs, promoteur ou fabricant, établissement de soins, etc) doit être clairement établie avant la mise en route de l'essai d'un médicament.

## 10. ETIQUETAGE

Les dispositions en matière d'étiquetage de la directive du Conseil 65/65/CEE modifiée doivent être appliquées par analogie à l'étiquetage des médicaments ou placebos utilisés dans les essais cliniques. En outre, l'étiquetage doit comporter la mention "pour essai clinique" et le nom de l'investigateur.

## 11. SYSTEMES DE NOTIFICATION OU D'AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES

Dans les Etats membres où la réglementation des médicaments exige une notification ou une autorisation avant le début d'un essai clinique, les règles nationales doivent être appliquées. Dans certains pays, un formulaire spécial doit être utilisé. La notification ou la demande d'autorisation doit être signée par l'investigateur, par le promoteur et par le directeur de l'établissement ou du service où l'essai aura lieu. La ou les personnes signataires seront responsables, conformément aux réglementations nationales, de la réalisation de l'essai, et notamment de toutes les violations du protocole. La notification ou la demande d'autorisation doit normalement comporter les informations spécifiées dans le formulaire, un protocole d'essai accompagné d'un résumé succinct, les informations et la documentation décrites dans le présent document, mais les exigences pourront varier selon l'Etat membre concerné. Pour un produit déjà autorisé comme médicament, il suffira généralement de faire référence aux informations fournies antérieurement.

En général, les notifications ou demandes d'autorisation doivent être introduites auprès de l'autorité compétente dans les cas suivants :

- a) produits non autorisés : tout essai clinique ;
- b) médicaments autorisés, si l'essai est :
  - prévu pour étudier de nouvelles indications ;
  - réalisé chez des groupes de patients qui n'ont pas été soumis antérieurement à des études suffisantes ;
  - effectué avec des doses sensiblement plus élevées que celles approuvées antérieurement.

En outre, il peut être nécessaire de notifier des études de phase IV telles que :

- des études visant à déterminer la fréquence des effets indésirables ;
- des études impliquant un très grand nombre de patients qui seront traités par le médicament conformément à l'autorisation de mise sur le marché ;
- des études pour l'évaluation de stratégies thérapeutiques.

Un essai multicentrique (limité à un seul pays) est en général considéré comme un essai unique pour lequel il convient de soumettre une seule notification ou demande d'autorisation complète accompagnée d'un protocole principal et d'une documentation unique. Chaque centre doit par ailleurs transmettre un formulaire confirmant sa participation à l'essai.

## **ANNEXE 9**

**Loi Huriet-Sérusclat**

## Livre II bis

# PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES

**Art. L. 209-1** (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 35-1). — « Les essais ou expérimentations » organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : « recherche biomédicale ».

(L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-1) « Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct. »

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée ci-après le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées ci-après les investigateurs.

(L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 37) « Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre. »

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

### TITRE I

#### DISPOSITIONS GÉNÉRALES

**Art. L. 209-2.** — Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

— si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;

— si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;

— si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

**Art. L. 209-3.** — Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

— sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;

— dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 1<sup>er</sup>) Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche.

(L. n° 91-73 du 18 janv. 1991, art. 2) « Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée. »

**Art. L. 209-4** (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 2). — Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun

risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.

**Art. L. 209-5** (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 3). — Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 333 et L. 342 qui ne sont

pas protégées par la loi ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

**Art. L. 209-6** (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 4). — « Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche » ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-II) « bénéfice individuel direct » sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

**Art. L. 209-7** (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-II et 37). — « Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation » des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 5-I) « et celle de ses ayants droit », 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 les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 5-I) « et celle de ses ayants droit », sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36 et 37) « 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.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 5-II). — « La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance » garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

**Art. L. 209-8** (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 39). — « La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent », hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 209-15 du présent code relatif aux recherches sans finalité thérapeutique directe.

## TITRE II

### DU CONSENTEMENT

**Art. L. 209-9.** — Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 40) « les bénéfices attendus », les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;

— l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 6-I) « — le cas échéant, son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 209-17. »

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 6-II) L'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible. Une information complète sur cette recherche est fournie à l'issue de celle-ci aux personnes s'y étant prêtées. Le projet visé au premier alinéa de l'article L. 209-12 mentionne la nature des informations préalables transmises aux personnes se prêtant à la recherche.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 6-III) « des membres de sa famille » s'ils sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

**Art. L. 209-10.** — Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 7-I) « majeurs protégés par la loi » :

— le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 209-9 du présent code, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 7-I) « majeurs protégés par la loi », le consentement est donné par le (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 7-II) « représentant légal » pour les recherches (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-III) avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles :

— le consentement du mineur ou du (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 7-III) « majeur protégé par la loi » doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

### TITRE III

#### DISPOSITIONS ADMINISTRATIVES

**Art. L. 209-11.** — Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de

protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région. (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 8-I) « Le champ de compétence territorial d'un comité peut être étendu à plusieurs régions. »

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 8-II) Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 8-III) Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Un décret en Conseil d'État fixe les conditions minimales d'activité en deçà desquelles le champ de compétence territorial d'un comité peut être étendu à plusieurs régions.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 8-IV) « Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences » dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 8-V) Leurs membres sont nommés par le représentant de l'État dans la région où le comité a son siège. Ils sont choisis parmi les personnes figurant sur une liste établie sur proposition d'organismes ou d'autorités habilités à le faire, dans les conditions déterminées par décret.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 8-VI) « Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux, les agents de l'État et les agents relevant de la loi n° 86-33 du 9 janvier 1986 portant dispositions statutaires relatives à la fonction publique hospitalière qui en sont dépositaires sont tenus », dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

(L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 48) « Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé ».

(L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 42) « Le ministre chargé de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites. »

**Art. L. 209-12** (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-I). — Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-I) Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, cet avis est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet dans les conditions définies au premier alinéa du présent article.

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-III) « au regard de la protection des personnes », notamment la protection des participants, leur information (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-II) « avant et pendant la durée de la recherche » et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-V) « Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur ». Il communique (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-IV) « à l'autorité administrative compétente » tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

Avant sa mise en œuvre, le promoteur transmet (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-IV) « à l'autorité administrative compétente » une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-V) « par l'autorité administrative compétente ».

(L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 43) « Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en œuvre.

« Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance (L. n° 94-360, 25 juill. 1994, art. 9-IV) « l'autorité administrative compétente » de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptible d'être dû à la recherche. (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-VI) « Le promoteur transmet également à l'autorité administrative compétente toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Il l'informe enfin de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt. »

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 9-VII) L'autorité administrative compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche. En cas d'absence de réponse du promoteur, de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, elle peut également à tout moment suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

**Art. L. 209-12-1** (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 10). — Le comité consultatif de protection des personnes peut émettre dans les conditions prévues à l'article L. 209-12 un avis favorable à la réalisation d'une recherche sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur pendant le déroulement de celle-ci.

À la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis. Cette décision est transmise par écrit à l'investigateur dans un délai de cinq semaines ; elle est adressée par le promoteur à l'autorité administrative compétente dans un délai d'une semaine après sa réception.

**Art. L. 209-13** (L. n° 93-5 du 4 janv. 1993, art. 16). — « Les médecins inspecteurs de la santé, et, dans la limite de leurs attributions, les inspecteurs de l'Agence du médicament ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application.

**Art. L. 209-13-1** (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 15). — Les modalités de consultation des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale en ce qui concerne les recherches à caractère militaire sont fixées par décret en Conseil d'État.

## TITRE IV

### DISPOSITIONS PARTICULIÈRES AUX RECHERCHES SANS FINALITÉ THÉRAPEUTIQUE DIRECTE

Art. L. 209-14. — Les recherches biomédicales sans (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-II) « bénéfice individuel direct » ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 11) « Les résultats de cet examen leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement par l'intermédiaire du médecin de leur choix. »

Art. L. 209-15. — Dans le cas d'une recherche sans (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-II) « bénéfice individuel direct » à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 12-I) « peut verser » à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

(L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 12-II) Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs protégés par la loi ou des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent en aucun cas donner lieu au versement de l'indemnité prévue au premier alinéa du présent article.

Art. L. 209-16 (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 36-II et 44). — « Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite. »

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

Art. L. 209-17 (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 44). — Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au

cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans finalité thérapeutique directe. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions ci-dessus, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

Art. L. 209-18. — Les recherches biomédicales sans (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 44) « bénéfice individuel direct » ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé.

Art. L. 209-18-1 (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 19). — Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne en état de mort cérébrale sans son consentement exprimé directement ou par le témoignage de sa famille.

Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches.

## TITRE V

### SANCTIONS PÉNALES

Art. L. 209-19 (L. n° 92-1336 du 16 déc. 1992, art. 219-I). — Ainsi qu'il est dit à l'article 223-8 du code pénal, le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du présent code est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F d'amende.

Les mêmes peines sont applicables lorsque le consentement a été retiré avant qu'il ne soit procédé à la recherche biomédicale.

Ainsi qu'il est dit à l'article 223-9 du code pénal, les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de cette infraction.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Art. L. 209-19-1 (L. n° 92-1336 du 16 déc. 1992, art. 220). — Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L. 209-9 est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F d'amende.

Les personnes physiques coupables de l'infraction prévue à l'alinéa précédent encourent également les peines suivantes :

1° L'interdiction des droits civiques, civils et de famille, suivant les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;

2° L'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus, d'exercer l'activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle, ou dans l'exercice de laquelle, l'infraction a été commise ;

3° La confiscation définie à l'article 131-21 du code pénal ;

4° L'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie à l'alinéa premier.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Art. L. 209-20 (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 1). — « Est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende : »

— quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;

— quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du présent code ;

— quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation

a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 209-18 est puni des mêmes peines.

Art. L. 209-21 (L. n° 94-630, 25 juill. 1994, art. 14). — Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende.

(L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 45) : « Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé la lettre d'intention prévue à l'article L. 209-12 est puni des mêmes peines. »

## TITRE VI

### DISPOSITIONS DIVERSES

Art. L. 209-22 (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 46). — Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

Art. L. 209-23 (L. n° 90-86 du 23 janv. 1990, art. 46). — Les dispositions du présent livre sont applicables (*Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par décision du Conseil constitutionnel n° 89-269 DC du 22 janvier 1990*) dans les collectivités territoriales de Saint-Pierre-et-Miquelon et de Mayotte.

# Livre II bis

## PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES

### TITRE Ier

#### *Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale*

#### Chapitre Ier

#### Constitution

#### Article R. 2001

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale comprennent douze membres titulaires :

1. Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;
2. Un médecin généraliste ;
3. Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;
4. Une infirmière ou un infirmier au sens des articles L.473 à L.477 du code de la santé publique ;
5. Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;
6. Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;
7. Une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;
8. Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

Les comités comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

#### Article R.2002

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Chaque comité a son siège au sein de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires et sociales. La direction régionale peut passer convention avec un établissement hospitalier public aux fins de donner aux comités les moyens en locaux, matériels, et éventuellement en secrétariat, nécessaires pour assurer leur mission moyennant une rémunération forfaitaire versée par le comité intéressé.

#### Article R.2003

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Le préfet de région établit, pour chacune des catégories énumérées à l'article R.2001, la liste des personnes susceptibles d'être tirées au sort pour siéger dans un comité déterminé.

Cette liste comprend au maximum :

1. Pour les médecins ou personnes qualifiés en matière de recherche biomédicale : quarante personnes, dont les trois quarts au moins sont médecins, parmi lesquelles :
  - a) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par les directeurs d'unités de formation et de recherche médicales de la région ;
  - b) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le directeur général de l'institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant dans la région ;
  - c) Dix personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le préfet de région après consultation des principaux établissements de soins et des autres établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région ;
2. Pour les médecins généralistes :
  - a) Quatre médecins présentés par le président du conseil régional de l'Ordre national des médecins après consultation des présidents des conseils départementaux de l'ordre dans la région ;
  - b) Trois médecins enseignants ou maîtres de stage présentés par le ou les recteurs d'académie ;
  - c) Trois médecins présentés par l'union régionale des associations de formation médicale continue ;
3. Pour les pharmaciens, vingt personnes, à savoir :
  - a) Quatorze pharmaciens exerçant dans des établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale, présentés par le préfet de région après consultation des principaux établissements de cette nature dans la région ;
  - b) Trois pharmaciens titulaires d'officine présentés par le président de l'Ordre national des pharmaciens ;
  - c) Trois pharmaciens-assistants d'officine présentés par le président du conseil central de la section D de l'Ordre national des pharmaciens ;
4. Pour les infirmiers ou les infirmières :

Dix infirmières ou infirmiers, dont neuf exerçant dans des établissements de soins et un exerçant à titre libéral, présentés par le préfet de région ;
5. Pour les personnes qualifiées en matière d'éthique :
  - a) Six personnes enseignant dans le domaine des sciences humaines dans l'enseignement supérieur ou secondaire présentées par le ou les recteurs d'académie ;
  - b) Quatre personnes présentées par le préfet de région après consultation des représentants des principaux courants de pensée ;
6. Pour les personnes qualifiées dans le domaine social :
  - a) Deux personnes présentées par l'union régionale des organisations de consommateurs ;
  - b) Deux personnes présentées par l'union régionale des associations familiales ;
  - c) Deux personnes présentées par le président du comité régional des retraités et des personnes âgées ou, à défaut, par le préfet de région

après consultation des principales organisations de personnes âgées dans la région ;

d) Deux personnes présentées par le préfet de région après consultation des principales organisations de malades ou de personnes handicapées présentes dans la région ;

e) Deux assistantes ou assistants de service social présentés par le préfet de région ;

7. Pour les personnes autorisées à faire usage du titre de psychologue :

Dix personnes présentées par le préfet de région ;

8. Pour les personnes qualifiées en matière juridique :

a) Deux magistrats présentés par le premier président de la cour d'appel dans le ressort de laquelle siège le comité ;

b) Deux magistrats présentés par le président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

c) Trois avocats présentés par le bâtonnier du barreau près le tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

d) Deux personnes enseignant le droit, présentées par le ou les présidents de la ou des universités de la région.

#### Article R.2004

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Le préfet de région fait procéder, dans chaque catégorie, au tirage au sort du nombre de membres titulaires prévu à l'article R.2001 puis, dans les mêmes conditions, d'un nombre égal de membres suppléants.

Ce tirage au sort est public et fait l'objet d'une publicité préalable. Nul ne peut faire l'objet d'un tirage au sort s'il est déjà membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Il ne peut être procédé au tirage au sort d'une catégorie de membres si le nombre de personnes pouvant être tirées au sort n'est pas au moins le double du nombre des membres titulaires et suppléants prévu à l'article R.2001 pour cette catégorie.

#### Article R.2005

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Les personnes tirées au sort sont nommées par le préfet de région. Ces nominations sont publiées au Journal Officiel de la République française.

Le mandat des membres des comités est de six ans. Toutefois, lors de la création d'un nouveau comité, le premier mandat des membres faisant l'objet du premier renouvellement mentionné à l'article R.2006 est de trois ans.

#### Article R.2006

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Les comités sont renouvelés par moitié tous les trois ans.

Le premier renouvellement porte sur la moitié des membres des catégories 1 et 3, désignés par tirage au sort, ainsi que sur les membres des catégories 2, 7 et 8 mentionnées à l'article R.2001. Le renouvellement suivant porte sur les autres membres des catégories 1 et 3 ainsi que sur les membres des catégories 4, 5 et 6.

#### Article R.2007

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

En cas de vacance survenant en cours de mandat, le siège d'un membre titulaire est pourvu par le premier suppléant ayant été tiré au sort dans la même catégorie.

Le siège d'un membre suppléant devenu vacant au cours des cinq premières années du mandat doit être pourvu par tirage au sort dans les conditions prévues aux articles R.2003 et R.2004. Les mandats

des personnes ainsi nommées prennent fin à la même date que ceux des membres remplacés.

#### Article R.2008

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Les membres titulaires et les membres suppléants élisent, parmi les membres titulaires, le président du comité à la majorité absolue des présents. Si cette majorité n'a pu être atteinte à l'issue de trois tours de scrutin, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge des deux candidats les mieux placés.

Un vice-président est élu dans les mêmes conditions.

Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

Si le président fait partie des catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R.2001, le vice-président est élu parmi les membres des autres catégories et inversement.

### Chapitre II

#### Organisation et agrément

#### Article R.2009

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

L'organisation des comités est définie par des statuts conformes à des statuts types fixés par décret en Conseil d'Etat.

#### Article R.2010

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Sa demande est accompagnée des documents ou informations suivants :

1. Les statuts du comité ;
2. L'adresse de son siège et ses moyens prévisionnels de fonctionnement notamment en personnel ;
3. L'identité et la qualité des membres du comité.

Le comité est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au Journal Officiel de la République française.

#### Article R.2011

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Toute modification concernant les documents ou informations mentionnés à l'article R. 2010 est communiquée au ministre chargé de la santé par le président du comité.

### Chapitre III

#### Financement et fonctionnement

#### Article R.2012

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Le produit du droit fixe mentionné à l'article L.209-11 est rattaché par voie de fonds de concours au budget du ministre chargé de la santé, qui le répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité. Les modalités de rattachement et de répartition sont fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et du budget.

#### Article R.2013

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Les fonctions de membre d'un comité consultatif de protection

des personnes dans la recherche biomédicale sont gratuites. Les frais, notamment de déplacement, supportés par un membre à l'occasion de sa participation aux travaux du comité lui sont remboursés sur justification.

Les rapporteurs mentionnés à l'article R.2017 perçoivent une indemnité dont le montant est fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et du budget.

#### Article R.2014

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Dans chacune des huit catégories de membres mentionnées à l'article R.2001, les membres suppléants peuvent remplacer tout membre titulaire de cette catégorie.

#### Article R.2015

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990).

Les délibérations du comité ne sont valables que si six membres au moins sont présents, dont au moins quatre appartiennent aux catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R.2001 et au moins un appartenant aux autres catégories.

#### Article R.2016

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il peut entendre l'investigateur. Sur demande de ce dernier, il doit, par décision du président, soit l'entendre en comité plénier ou en comité restreint, soit le faire entendre par le rapporteur désigné. Dans ces cas, l'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet.

#### Article R.2017

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent.

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président ou d'une personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région.

En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

#### Article R.2018

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Le comité fait connaître par écrit à l'investigateur son avis dans un délai de cinq semaines à compter de la date d'arrivée d'un dossier comprenant toutes les pièces requises en application des articles R.2029 et R.2030.

Si le dossier déposé ne lui permet pas de se prononcer, le comité adresse à l'investigateur dans le délai précité une demande motivée d'informations complémentaires ou de modifications substantielles.

Il dispose alors, pour rendre son avis, d'un délai supplémentaire de trente jours.

Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans.

#### Article R.2019

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Les modalités de fonctionnement du comité sont précisées par un règlement intérieur annexé aux statuts.

#### Article R.2020

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Avant le 31 mars de chaque année, chaque comité adresse au ministre chargé de la santé et au préfet de région un rapport d'activité et une copie de son compte financier relatifs à l'année civile précédente.

### TITRE II

#### Autorisation des lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

#### Article R.2021

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Les lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct doivent comporter en tant que de besoin :

1. Des locaux d'une superficie, d'une distribution et d'un aménagement compatibles avec un bon déroulement des activités de recherche prévues, et consacrés à la recherche pendant toute la durée de ces activités ;
2. Des moyens en équipements et en personnels permettant d'assurer une surveillance clinique constante et des soins d'urgence, ainsi que la possibilité d'effectuer, si nécessaire, un transfert immédiat dans un service de soins approprié ;
3. Un nombre de lits en rapport avec les activités prévues ;
4. Une organisation permettant :
  - a) de recueillir et de conserver des échantillons biologiques ;
  - b) d'entreposer les médicaments, produits, substances, objets ou matériels sur lesquels portent les recherches, sans préjudice de l'application des dispositions de l'article L.577 ter du code de la santé publique ;
  - c) d'assurer la maintenance des objets et matériels expérimentés ;
  - d) d'archiver et de protéger les données et informations relatives aux recherches et aux personnes qui s'y prêtent ;
  - e) en cas de préparation d'aliments, de disposer de locaux séparés réservés à cet effet.

Dans le cas de recherches pratiquées sous forme ambulatoire, des dispositions doivent être prévues pour assurer les mêmes garanties de sécurité.

#### Article R.2022

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Les modalités d'utilisation, de vérification et d'entretien des équipements ainsi que d'entretien des locaux sont précisées dans un document.

#### Article R.2023

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

La demande d'autorisation est adressée au préfet de région par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Elle doit comporter les éléments suivants :

1. Les nom, qualités et fonctions du demandeur ;
2. Le nom, l'adresse et la localisation du lieu de recherches ;
3. La nature des recherches envisagées ;
4. La description précise des éléments mentionnés à l'article R.2021
5. La localisation du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence.

#### Article R.2024

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Lorsque le lieu de recherches relève d'une personne morale,

publique ou privée, la demande, pour être recevable, doit être visée par une personne habilitée à engager celle-ci.

#### Article R.2025

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

L'autorisation susmentionnée est délivrée par le ministre chargé de la santé après enquête effectuée par un médecin ou un pharmacien inspecteur de la santé.

#### Article R.2026

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Tout changement du titulaire de l'autorisation, toute modification dans la nature des recherches ou affectant de façon substantielle les conditions d'aménagement, d'équipement ou de fonctionnement doit faire l'objet d'une déclaration.

Les déclarations de modifications sont adressées au préfet de région dans la forme prévue à l'article R.2023, accompagnées des justifications appropriées.

#### Article R.2027

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

L'autorisation peut être retirée par le ministre chargé de la santé si les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien ou de fonctionnement ne sont plus adaptées à la nature des recherches ou compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations.

En cas d'urgence, le ministre peut sans formalité préalable suspendre l'autorisation.

#### Article R.2028

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Par dérogation aux dispositions des articles R.2023, R.2025, R.2026 et R.2027, lorsque le lieu de recherches relève du ministre de la défense, la demande d'autorisation, ou la déclaration de modifications est adressée par celui-ci au ministre chargé de la santé, par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense. L'autorisation est délivrée ou retirée par le ministre chargé de la santé.

### TITRE III

#### *Informations communiquées par l'investigateur au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.*

#### Article R.2029

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Avant que soit entreprise une recherche biomédicale sur l'être humain, l'investigateur unique ou coordonnateur communique au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont il sollicite l'avis :

1. Des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche :

- L'identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, si ce fabricant est distinct du promoteur ;
- Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;
- Toutes informations utiles sur le médicament, produit, objet, matériel ou méthode expérimenté ;
- L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

e) Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques requises pour la mise en oeuvre de la recherche, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommées prérequis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

f) Les éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique, permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet ;

g) Les informations sur le ou les lieux où la recherche se déroulera et sur les personnels et équipements prévus, permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ;

h) La nature des informations communiquées aux investigateurs.

2. Des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées :

a) Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

b) Les informations qui seront données en application de l'article L.209-9, et notamment :

1° - L'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;

2° - Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, liés soit à la recherche soit au traitement proposé ;

3° - Le droit pour les personnes sollicitées de refuser de participer à la recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

c) Les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

d) Une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche ;

3. En outre, lorsque la recherche projetée est une recherche sans bénéfice individuel direct :

a) La ou les autorisations accordées pour chaque lieu de recherches ;

b) Le montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche ;

c) La durée de la période d'exclusion.

#### Article R.2030

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées au comité doit faire l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées.

#### Article R.2031

Décret 90-577 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Les demandes d'avis mentionnées aux articles R.2029 et R.2030 sont adressées au comité par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

### TITRE IV

#### *Informations communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé dans sa lettre d'intention*

#### Article R. 2032

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Avant de réaliser ou de faire réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur de cette recherche déclare son intention au ministre chargé de la santé en lui faisant connaître :

1. Son identité ;
2. Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;
3. L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expériences et fonctions ;
4. L'identité du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel si ce fabricant est distinct du déclarant ;
5. Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspensions ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;
6. S'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;
7. Le ou les lieux où la recherche se déroulera et, le cas échéant, les références de la ou des autorisations accordées pour chaque lieu de recherche sans bénéfice individuel direct ;
8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L.209-12 ;
9. La raison sociale de l'entreprise d'assurance et le numéro du contrat souscrit par le promoteur ;
10. La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de cette dernière.

#### Article R.2033

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Si la recherche porte sur un médicament, un produit défini à l'article L.658-11 ou un produit ou objet contraceptif, le promoteur indique, outre les informations prévues à l'article R.2032 :

1. La phase d'expérimentation clinique ;
2. Le type d'essai ;
3. S'il y a lieu, l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;
4. La posologie du médicament ou produit étudié et, s'il y a lieu, du médicament ou produit de référence ;
5. La durée du traitement ;
6. Les principaux critères d'inclusion et le nombre prévu des personnes devant se prêter à la recherche ;
7. Pour le médicament ou produit étudié :
  - a) sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;
  - b) sa forme pharmaceutique ;
  - c) sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la Pharmacopée européenne ou française ;
  - d) la présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;
  - e) l'indication, si elles sont connues, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;
  - f) le lieu de fabrication du médicament ou produit ;
8. Pour un médicament ou produit de référence :
  - a) sa dénomination spéciale ou scientifique ;
  - b) sa forme pharmaceutique ;
  - c) sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
  - d) son lieu de fabrication ;
9. Pour un placebo :
  - a) sa forme pharmaceutique ;
  - b) son lieu de fabrication.

#### Article R.2034

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Si la recherche porte sur un matériel ou un objet autre que contraceptif, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R.2032 :

1. Les résultats des essais réalisés in vivo et chez l'animal ainsi que la synthèse des essais préalables qui auraient pu être effectués chez l'homme ;

2. Un résumé du protocole de la recherche ;
3. Les documents attestant la conformité du matériel ou de l'objet aux exigences essentielles de sécurité et de santé et, selon le cas, aux normes françaises, aux normes des communautés européennes, aux normes internationales ou, à défaut, à toute norme étrangère ;
4. Toutes autres informations utiles relatives au matériel ou à l'objet, à son fonctionnement et à son utilisation.

#### Article R.2035

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Pour toute autre recherche, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R.2032, le protocole de la recherche et toutes informations sur le produit ou la méthode expérimentés.

#### Article R.2036

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

La Lettre d'intention est adressée au ministre chargé de la santé par envoi recommandé avec demande d'avis de réception. S'il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct dont le promoteur est le ministère de la défense, la lettre d'intention est adressée par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense auprès du ministre chargé de la santé.

#### Article R.2037

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Toute modification de la recherche affectant de manière substantielle des informations prévues ci-dessus doit faire l'objet d'une communication complémentaire adressée au ministre dans la forme prévue à l'article R.2036.

### TITRE V

#### Dispositions financières

#### Article R. 2038

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R.5123 sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur.

Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

Si la mise en oeuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.

Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

### TITRE VI

#### Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

#### Article R.2039

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Il est créé un fichier automatisé, dénommé «Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct». Ce fichier est géré par le ministre chargé de la

santé.

Les informations contenues dans le fichier ont pour objet d'assurer le respect des dispositions des articles L.209-15 et L.209-17 relatives :

- a) à l'interdiction de se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ;
- b) à la période d'exclusion au cours de laquelle la personne ne peut se prêter à aucune autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct ;
- c) au montant total des indemnités perçues par cette personne.

#### Article R.2040

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Le fichier est alimenté, consulté et mis à jour par les investigateurs des recherches. Son accès est subordonné à l'utilisation de codes d'accès confidentiels attribués aux titulaires d'autorisation de lieux de recherches sans bénéfice individuel direct et aux investigateurs exerçant dans ces lieux. Ces codes sont changés au moins une fois par an et ne peuvent être réattribués.

#### Article R.2041

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Le fichier comporte, sur chaque personne, ci-après dénommée «volontaire», qui se prête ou s'est prêtée, dans les douze mois écoulés, à une recherche sans bénéfice individuel direct, les données suivantes :

- a) l'identification du ou des lieux de recherches ;
- b) les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire ;
- c) les deux premières lettres de son premier prénom ;
- d) sa date de naissance ;
- e) les dates de début et de fin de sa participation à la recherche ;
- f) la date d'expiration de la période d'exclusion en cours, ou de la dernière période écoulée, fixée en application du deuxième alinéa de l'article L.209-17 ;
- g) s'il y a lieu, le montant total des indemnités que le volontaire a pu percevoir au cours des douze derniers mois, ou qu'il doit percevoir, en application de l'article L.209-15.

#### Article R.2042

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Avant de recruter un volontaire pour une recherche, l'investigateur s'assure, en consultant le fichier :

- a) que cette personne ne sera pas empêchée de participer à ladite recherche par une éventuelle participation ou période d'exclusion concomitante ;
- b) que la somme de l'indemnité éventuellement due et de celles que l'intéressé a déjà pu percevoir au cours des douze mois précédents n'excède pas le maximum annuel fixé par le ministre chargé de la santé en application de l'article L.209-15.

#### Article R. 2043

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Pour appliquer la règle du maximum annuel d'indemnités, les indemnités sont réputées versées aux dates de début de participation de l'intéressé aux essais.

#### Article R.2044

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Lorsqu'il recrute un volontaire pour une recherche, l'investigateur enregistre dans le fichier :

- a) son code d'accès ;

- b) les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire, les deux premières lettres de son premier prénom et sa date de naissance ;
- c) les dates de début et de fin de participation de l'intéressé à la recherche ;
- d) la date d'expiration de la période d'exclusion prévue ;
- e) le montant de l'indemnité éventuellement due.

#### Article R.2045

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Les données relatives aux volontaires sont détruites à l'issue d'un délai de douze mois suivant le début de la dernière participation à une recherche, sous réserve que la période d'exclusion fixée pour cette recherche soit achevée.

#### Article R.2046

Décret 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. 29 sept. 1990)

Les volontaires sont informés par l'investigateur de l'existence du fichier et des données qui y sont contenues. Cette information est rappelée dans le résumé écrit remis aux intéressés en application du quatrième alinéa de l'article L.209-9.

Les volontaires peuvent vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de recherches ou du ministre chargé de la santé l'exactitude des données les concernant présentes dans le fichier. Ils peuvent également vérifier la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R.2045.

### TITRE VII

#### Assurance des promoteurs de recherches biomédicales

#### Article R. 2047

D. 91-440 du 14 mai 1991 (J.O. du 16 mai 1991)

Les contrats d'assurance garantissant, dans les conditions prévues à l'article L. 209-7 du code de la santé publique, les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant ne peuvent pas déroger aux dispositions définies ci-dessous, sauf dans un sens plus favorable à l'intérêt des victimes.

#### Article R. 2048

D. 91-440 du 14 mai 1991 (J.O. du 16 mai 1991)

Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 ne peuvent prévoir de clauses excluant de la garantie les dommages subis par les victimes que dans les cas suivants :

- 1° Les recherches biomédicales n'ont pas lieu dans les conditions prévues au premier tiret de l'article L. 209-3 du code de la santé publique ;
- 2° Le consentement des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale n'est pas recueilli dans les conditions prévues aux articles L. 209-9 ou L. 209-10 du code de la santé publique ;
- 3° La recherche est réalisée sans que l'avis du comité consultatif prévu à l'article L. 209-12 ait été obtenu ;
- 4° Les prescriptions du quatrième alinéa de l'article L. 209-12 ne sont pas respectées ;
- 5° Les dispositions de l'article L. 209-18 ne sont pas respectées ;
- 6° La recherche a lieu en dépit d'une décision d'interdiction ou de suspension prise par le ministre en application du dernier alinéa de l'article L. 209-12.

#### Article R. 2049

D. 91-440 du 14 mai 1991 (J.O. du 16 mai 1991)

Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 ne peuvent pas

stipuler des garanties d'un montant inférieur à :

- 1° 5 millions de francs par victime ;
- 2° 30 millions de francs par protocole de recherche ;
- 3° 50 millions de francs pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

#### Article R. 2050

D. 91-440 du 14 mai 1991 (J.O. du 16 mai 1991)

Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 peuvent prévoir une franchise par victime.

#### Article R. 2051

D. 91-440 du 14 mai 1991 (J.O. du 16 mai 1991)

L'assureur ne peut pas opposer à la victime :

- 1° Le fait que la recherche a été réalisée alors que le consentement n'avait pas été donné dans les conditions prévues aux articles L. 209-9 ou L. 209-10 du code de la santé publique ou avait été retiré ;
- 2° La franchise prévue à l'article R. 2050 ;
- 3° La réduction proportionnelle de l'indemnité (prévue à l'article L. 113-9 du code des assurances) ;
- 4° La déchéance du contrat.

Toutefois, il peut exercer une action en remboursement des sommes versées à la victime et payées au lieu et place de l'assuré.

#### Article R. 2052

D. 91-440 du 14 mai 1991 (J.O. du 16 mai 1991)

Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 prévoient que quelle que soit la date de résiliation, l'assureur prend en charge les réclamations adressées à l'assuré par les victimes pendant la durée de la recherche biomédicale entreprise et jusqu'à l'expiration d'une période de dix ans suivant la fin de cette recherche.

#### Article R. 2053

D. 91-440 du 14 mai 1991 (J.O. du 16 mai 1991)

La souscription des contrats mentionnés à l'article R. 2047 est justifiée par la production d'une attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie.

Ces documents doivent nécessairement comporter les mentions suivantes :

- 1° Les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables ;
- 2° La raison sociale de l'entreprise d'assurance ;
- 3° Le numéro du contrat d'assurance ;
- 4° La dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat ;
- 5° La dénomination précise de la recherche couverte par l'assurance.

## **ANNEXE 10**

Fiche de recueil des items pour chaque essai clinique

## ESSAI N°

Type d'essai et objectifs

Nombre de patients

Promoteur

Fourniture des produits

Schéma thérapeutique

Situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat

Commentaires et réflexions

## **ANNEXE 11**

**Fiche pré-remplie d'un laboratoire pharmaceutique promoteur  
rappelant tous ses devoirs par rapport à la fourniture des  
produits de l'essai**

INFORMATION DU PHARMACIEN D'ETABLISSEMENT HOSPITALIER  
CONCERNANT UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN MEDICAMENT  
(Article R5124-1 du code de la Santé Publique)

Etablissement Hospitalier :

CHU de Grenoble  
BP 217  
38043 GRENOBLE CEDEX 09

Identité du promoteur : Laboratoire

Référence de l'essai : PROTOCOLE n°

Etude randomisée en simple aveugle comparant l'efficacité et la tolérance d'une perfusion continue de à l'injection de bolus répétés de en coeliochirurgie gynécologique ou digestive.

Objectif :

Comparer l'efficacité et la tolérance du en perfusion à celles du en injections répétées en termes de récupération du bloc neuromusculaire, de conditions d'intubation, de délai d'extubation.

Coordonnateur : Professeur

Investigateur impliqué dans l'Etablissement :

Centre n°: 038 Professeur  
Service de

Date probable de début de la recherche : 08/96 Durée prévue : 152 jours

Synthèse des prérequis, références des principaux travaux  
(voir protocole joint)

Conditions de réalisation :

Tous les produits pharmaceutiques nécessaires à l'essai (produit testé et produits de références éventuels) sont fournis gracieusement par le Laboratoire conformément à l'article R2038 du Code de la Santé Publique. Ils sont tous étiquetés ou contre étiquetés conformément à l'article R5123 (cf le formulaire DESCRIPTION DES PRODUITS). Les éventuelles fournitures spécifiques à l'essai sont fournies également.

## **ABBREVIATIONS**

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSP	Code de la Santé Publique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CCPPRB	Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale
SIDA	Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
Pmoyen	Poids moyen
Tmoyen	Taille moyenne
SCmoyenne	Surface Corporelle moyenne
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MUI	Million d'Unités Internationales
MU	Million d'Unités
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
IV	Intra-Veineuse
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation

# **TABLE DES MATIERES**

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>PRESENTATION DES OBJECTIFS</b>	<b>9</b>
<b>I ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE : SITUATION AVANT LA LOI HURIET-SERUSCLAT</b>	<b>10</b>
1/ Déclarations internationales	10
a/ Déclaration universelle des droits de l'homme	
b/ Code de Nuremberg	
c/ Déclaration d'Helsinki	
d/ Déclaration de Manille	
2/ Normes communautaires	12
3/ Déroulement des essais cliniques en France	13
4/ Le pharmacien dans les essais cliniques	15
5/ Nécessité d'une nouvelle législation	16
<b>II LA LOI HURIET-SERUSCLAT : SITUATION, CHANGEMENTS APPORTES ET CRITIQUES</b>	<b>16</b>
1/ La loi Huriet-Sérusclat	16
2/ Les objectifs de la loi Huriet-Sérusclat	18
3/ Points sensibles de la loi Huriet-Sérusclat	19
a/ Loi Huriet-Sérusclat et CCPPRB	19
b/ Loi Huriet-Sérusclat et application par les investigateurs	20
* sélection des patients	

* éthique	
c/ Loi Huriet-Sérusclat et application par les promoteurs	22
d/ Loi Huriet-Sérusclat et sanctions	28
e/ Loi Huriet-Sérusclat et essais cliniques de phase IV	28
f/ Loi Huriet-Sérusclat et rémunération	31
4/ Le pharmacien hospitalier après la loi Huriet-Sérusclat	31
a/ détention et dispensation	32
b/ analyse des protocoles	35
c/ dépistage des essais «officieux»	36
III PERSPECTIVES ET BUTS DU TRAVAIL	37
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>38</b>
I OBJECTIFS	39
II MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES	39
1/ Réalisation d'une fiche pour chaque essai, relevant différents items	39
a/ type d'essai et d'objectifs	
b/ nombre de patients	
c/ promoteur	
d/ fourniture des produits	
e/ schéma thérapeutique	
f/ situation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat	
g/ commentaires et réflexions	
2/ Tableau récapitulatif	41
III DUREE DE RECUEIL DES DONNEES	42

<b>IV ESTIMATIONS DES COÛTS</b>	<b>42</b>
1/ Prévisions d'inclusion dans les protocoles	43
2/ Prix des médicaments 1997	43
3/ Durée des traitements	43
4/ Données anthropométriques	43
a/ Poids	
b/ Taille	
c/ Surface corporelle	
<b>RESULTATS</b>	<b>46</b>
1/ Nombre d'essais cliniques mis en place	47
2/ Tableau récapitulatif	47
3/ Les différentes phases des essais cliniques	47
4/ Etude des promoteurs	48
5/ Fourniture des produits de l'essai	48
6/ Les essais conformes ou non aux dispositions financières de la loi Huriet-Sérusclat	49
<b>TABLEAUX</b>	<b>50</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>53</b>
<b>I CONFORMITE AVEC LA LOI HURIET-SERUSCLAT</b>	<b>54</b>
<b>II ROLE D'UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE</b>	<b>54</b>

<b>III LES DIFFERENTES SITUATIONS CONTESTABLES. EXEMPLES</b>	<b>56</b>
1/ Essais dont le promoteur est un Centre Hospitalier	56
2/ Le promoteur est une Association, une Fédération, un Groupe d'études	67
3/ Le promoteur est une industrie pharmaceutique	81
4/ Ajout d'une molécule à un schéma classique	88
5/ Essais déguisés	92
6/ Information pharmacien incomplète	92
7/ Les essais de phase IV	93
<b>IV CAS PARTICULIERS</b>	<b>94</b>
1/ Evaluation de nouvelles associations en chimiothérapie	94
2/ Non fourniture des produits et méthodologie de l'essai	96
3/ Attitudes contradictoires	97
<b>V LES DEPENSES INJUSTIFIEES</b>	<b>98</b>
1/ Nombre d'essais concernés	98
2/ Nombre de promoteurs et/ou laboratoires pharmaceutiques concernés	98
3/ Bilan financier total et par laboratoire pharmaceutique	98
a/ Bilan financier par laboratoire pharmaceutique concerné	
b/ Bilan total	
c/ Conclusion	
<b>VI PROPOSER UNE PROCEDURE DE «CONFORMITE» DE L'ESSAI</b>	<b>102</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>108</b>

<b>ANNEXES</b>	<b>114</b>
Annexe 1 : Extraits du code civil et du code pénal	115
Annexe 2 : Extrait du code de déontologie médicale	117
Annexe 3 : Phases cliniques des essais des médicaments	119
Annexe 4 : Déclaration universelle des droits de l'homme	122
Annexe 5 : Code de Nuremberg	129
Annexe 6 : Déclaration d'Helsinki	131
Annexe 7 : Recommandations de base pour la conduite des essais cliniques de médicaments dans la Communauté Européenne	136
Annexe 8 : Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais des médicaments dans la Communauté Européenne	148
Annexe 9 : Loi Huriet-Sérusclat	164
Annexe 10 : Fiche de recueil des items pour chaque essai clinique	178
Annexe 11 : Fiche pré-remplie d'un laboratoire pharmaceutique promoteur , rappelant tous ses devoirs par rapport à la fourniture des produits de l'essai	180
<b>ABREVIATIONS</b>	<b>182</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>184</b>
<b>SERMENT DES APOTHICAIRES</b>	<b>190</b>

# **SERMENT DES APOTHICAIRES**



# Serment

## des

# Apothicaïres

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## RESUME

La loi Huriet-Sérusclat du 20 12 1988 a été adoptée pour mettre un terme à une situation "illégal" de longue durée dans le domaine de la recherche biomédicale. Cette loi encadre les essais cliniques sur les plans éthique, scientifique, administratif et financier.

Nous avons réalisé l'analyse des essais cliniques mis en place, sur une année, à la Pharmacie de l'Hôpital Michallon du CHU de Grenoble, notamment au niveau des dispositions financières.

Cette analyse a révélé que 17 essais sur les 73 mis en place ne respectaient pas ces dispositions, engendrant des dépenses hospitalières supplémentaires que le promoteur ne prend pas en charge (plusieurs dizaines de millions de francs sur l'ensemble des centres investigateurs). Ce promoteur est un CHU dans 5 essais, une association, fédération ou groupe d'études dans 7 essais, et un laboratoire pharmaceutique dans 5 essais.

De telles situations se multipliant, il convient de :

- donner les moyens d'intervenir et définir clairement les devoirs de chacun face à une situation irrégulière
- favoriser une collaboration étroite dans le binôme que constituent la pharmacie et l'administration
- reconsidérer le problème des essais cliniques financés par la collectivité, et adapter la loi en conséquence
- définir des sanctions à l'encontre des « hors-la-loi ».

**MOTS-CLES :** Essais Cliniques - Dispositions Financières - Loi Huriet-Sérusclat -  
Financement - Recherche biomédicale

## JURY :

Président : M<sup>ame</sup> le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

Membres : M<sup>ame</sup> Ida MEYLAN, Praticien Hospitalier  
M<sup>f</sup> le Professeur François LOCHER  
M<sup>elle</sup> Isabelle GONNET, Directeur Equipement  
Biomédical et Recherche Clinique, CHU de Grenoble  
M<sup>f</sup> le Docteur Vincent LAUBY

**Date de soutenance :**

Vendredi 12 juin 1998