

K. Bonnarens
Tél. : +32 2 524 80 69
Fax : +32 2 524 80 01
e-mail : ct.rd@afmps.be

Circulaire n° 613
**À l'attention des présidents des comités
d'éthique et des promoteurs d'essais
cliniques**

volet	vos références	nos références	annexes	date
		AFMPS/DGPRE/R&D/KFB 126969		07 NOV. 2014

Modifications relatives à la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 07 mai 2004

Chère Madame, Cher Monsieur,

À la suite de la publication au Moniteur belge du 30 avril 2014 de la « Loi du 10 avril 2014 portant des dispositions diverses en matière de santé », et en date du 16 mai 2014 de l'« Arrêté royal du 4 avril 2014 fixant les mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, concernant le comité d'éthique », nous vous informons par le biais de cette circulaire de plusieurs changements entrés en vigueur respectivement le 10 mai 2014 et le 26 mai 2014.

Les modifications discutées en annexe 1 indiquent entre parenthèses quel texte de loi introduit ces modifications. Sauf mentionné autrement, les dates d'entrée en vigueur de ces modifications sont donc, en fonction du texte de loi, les dates du 10 mai 2014 ou du 26 mai 2014.

Des questions concrètes relatives à ces modifications peuvent être posées à ct.rd@afmps.be

Nous vous remercions pour l'attention que vous accorderez à cette circulaire.

Veuillez agréer, Chère Madame, Cher Monsieur, l'expression de mes sentiments distingués,



Xavier De Cuyper
Administrateur général

ANNEXE 1 À LA CIRCULAIRE N° 613 DESTINÉE AUX COMITÉS D'ÉTHIQUE ET AUX PROMOTEURS D'ESSAIS CLINIQUES

1. Procédure d'obtention de l'avis

Introduction

L'investigateur qui veut organiser une expérimentation en Belgique adresse sa demande à un comité d'éthique avec agrément complet (loi santé du 19 mars 2013, entrée en vigueur le 08/04/2013). La liste des comités d'éthique avec agrément complet peut être consultée dans la circulaire 609. Cette circulaire remplace la circulaire 585, la liste des comités d'éthique avec agrément complet de la circulaire 585 n'est donc plus d'application.

Sous peine d'irrecevabilité de cette demande, celle-ci doit être introduite, en cas d'essai, concomitamment à la demande adressée au ministre (dans le cas présent, l'afmps) par envoi recommandé (loi du 10 avril 2014). Cette introduction concomitante auprès du ministre et du comité d'éthique doit se faire en concertation avec l'investigateur. Dans le cas d'une expérimentation multicentrique, la demande d'avis doit, sous peine d'irrecevabilité (loi du 10 avril 2014), être adressée concomitamment auprès du comité d'éthique habilité à rendre l'avis unique (« comité d'éthique coordinateur ») et auprès des autres comités d'éthique qui sont attachés aux sites sur lesquels se déroulerait l'expérimentation si elle avait lieu (loi santé du 19 mars 2013, entrée en vigueur le 08/04/2013).

L'envoi concomitamment signifie la remise le même jour à la poste (loi du 10 avril 2014). Cette introduction concomitante doit aider à une collaboration plus efficace. Nous sommes conscients qu'il n'est pas toujours facile, en pratique, d'effectuer cette introduction concomitante. Le contrôle du respect de cette obligation se fera pour cette raison avec une certaine souplesse.

L'introduction concomitante est uniquement exigée pour des dossiers initiaux, également pour l'introduction nationale après une éventuelle Voluntary Harmonised Procedure (VHP). Dans cette dernière situation, si l'on souhaite y déroger, il faut obtenir à cet effet l'accord préalable de l'afmps et des comités d'éthique. Pour des amendements substantiels, l'introduction concomitante n'est pas exigée mais bien sûr fortement recommandée.

Comme décrit à l'art. 118 de la loi du 10 avril 2014 portant des dispositions diverses en matière de santé, le dossier contient, sous peine d'irrecevabilité, une procuration écrite si l'investigateur n'introduit pas lui-même le dossier auprès du comité d'éthique. Pour une demande spécifique, l'introduction pratique peut ainsi être déléguée au promoteur. L'introduction reste toutefois la responsabilité de l'investigateur. La signature du formulaire CTA destiné aux comités d'éthique peut également être ainsi déléguée au promoteur par l'investigateur.

Si le promoteur d'un essai clinique est l'hôpital dans lequel l'investigateur est actif et où l'essai sera réalisé, l'introduction concomitante par le bureau de poste doit en principe également être respectée afin de respecter les dispositions légales.

Avis

À la suite de la disposition selon laquelle l'avis doit être motivé (loi santé du 19 mars 2013, entrée en vigueur le 08/04/2013), des règles et des modalités ont été établies concernant la motivation de l'avis du comité d'éthique (AR 04/04/2014).

Le comité d'éthique coordinateur consolide, lors de la motivation de l'avis unique, les commentaires des comités d'éthique locaux. Une consolidation signifie que le comité d'éthique coordinateur indique la manière dont ces commentaires peuvent être résolus. Il n'y a donc pas de collecte des commentaires copiés des comités d'éthique locaux. Les éléments qui doivent être repris expressément dans l'avis unique sont fixés par le même arrêté royal.

La motivation doit être donnée sous la forme et selon le contenu du formulaire en annexe I de cet arrêté royal. Ce formulaire ne doit être utilisé que pour l'avis pour une expérimentation monocentrique et pour l'avis unique pour une expérimentation multicentrique. L'utilisation obligatoire de ce formulaire ne se limite donc pas aux essais cliniques : il doit être utilisé pour toutes les expérimentations tombant dans le cadre d'application de la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine. Pour les expérimentations qui ne sont pas un essai clinique, il est évident que seules les sections pertinentes du formulaire doivent être traitées. L'avis doit être formulé en tenant compte de l'art. 11, §4, 1° à 12° de la loi du 7 mai 2004. Toutes les considérations, tant juridiques que factuelles, qui ont mené à la décision, doivent y être reprises. Cette décision peut être positive, négative ou positive sous certaines conditions. L'indication d'un « NON » sur le template pour la motivation de l'avis n'implique pas que la décision soit négative. Il n'est pas vrai non plus qu'un certain nombre de « NON » puisse entraîner un avis négatif. Si le comité d'éthique, en cas d'une ou plusieurs fois « NON », émet quand même un avis positif, le template prévoit de l'espace pour la motivation de l'avis pour expliquer et justifier cela.

Les templates peuvent être téléchargés sur le site internet de l'AFMPS sous la section «Usage humain», «Recherche et Développement», «Comité d'éthique».

Avis unique par un comité d'éthique avec un agrément partiel

Comme exception à la règle générale, l'avis favorable d'un comité d'éthique avec agrément partiel suffit pour entreprendre une expérimentation si toutes les conditions suivantes sont remplies (loi du 10 avril 2014) :

- L'avis tient compte de l'article 11, §4, alinéa 1^{er}, 1° à 12° ;
- L'expérimentation est monocentrique, non interventionnelle et est effectuée dans le cadre des activités exigées pour l'obtention du grade de bachelier ;
- Le comité d'éthique avec agrément partiel qui a donné l'avis favorable est lié au site où se déroule l'expérimentation.

Dès lors, pour une expérimentation multicentrique, une expérimentation interventionnelle ou une expérimentation effectuée dans le cadre d'activités exigées pour l'obtention du grade de maître ou docteur, un avis favorable d'un comité d'éthique avec agrément complet est toujours nécessaire.

Selon la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, un essai non interventionnel est une étude dans le cadre de laquelle les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique médicale courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies.

Ajout de sites d'investigation par le biais d'un amendement

Après l'émission de l'avis par le comité d'éthique, aucun amendement pour l'ajout d'un nouveau site d'investigation ne peut être soumis durant 3 mois (loi du 10 avril 2014). Il ne faut attendre que 3 mois entre l'avis unique sur le dossier initial et la première demande d'ajout de sites d'investigation. Entre des demandes successives pour l'ajout de sites d'investigation, il ne faut donc pas attendre.

Cela a pour but de limiter le fait que la hiérarchie soit contournée au sein des comités d'éthique. Un nouveau site d'investigation doit être compris dans ce contexte comme un site d'investigation qui n'était pas repris dans le dossier initial. Si un site d'investigation a été exclu de l'avis initial parce que le comité d'éthique lié à ce site n'a pas réagi à temps, il ne faut pas attendre jusqu'à 3 mois après l'émission de l'avis unique pour soumettre un amendement pour l'ajout de ce site d'investigation spécifique.

2. Agrément des comités d'éthique

Critères quantitatifs

Le ministre refuse l'agrément ou la prolongation si, durant les quatre dernières années précédant celle de la demande, le comité d'éthique (loi du 10 avril 2014) :

1. soit n'a pas analysé en moyenne plus de 25 nouveaux protocoles d'expérimentations multicentriques par an en la qualité de comité compétent pour l'émission de l'avis unique ;
2. soit n'a pas analysé en moyenne au moins 40 nouveaux protocoles d'expérimentations multicentriques par an en la qualité de comité compétent pour l'émission de l'avis unique ou de l'avis non unique ;

Cela ne signifie pas que ce chiffre doit être obtenu pour chaque année de ces 4 années. Il suffit que le nombre total fournisse ces chiffres en moyenne par an sur ces 4 années. Il n'est pas nécessaire que ces deux critères soient remplis en même temps, l'un d'eux suffit.

Composition d'un comité d'éthique avec agrément complet

Il doit être composé d'au moins 8 et de maximum 15 membres avec une représentation des deux sexes. Les professions suivantes doivent appartenir à cette composition (AR du 4 avril 2014) :

- au moins 2 infirmiers ;
- un pharmacien-hospitalier ;
- au moins un membre ayant de l'expertise dans la méthodologie de l'étude clinique ;
- un philosophe ou représentant des sciences humaines, initié à l'éthique médicale ou formé à celle-ci ;
- un expert ayant de l'expertise en matière de pharmacologie, pharmacothérapie et pharmacocinétique si le comité d'éthique émet l'avis unique pour des essais de phase 1 ;
- au moins un psychologue ;
- plus de la moitié des médecins ;
- au moins un médecin généraliste ;
- un juriste.

Des experts peuvent également être invités en guise de soutien. La collaboration entre ces non-membres et le comité d'éthique doit être détaillée dans un accord formel dans lequel d'éventuels conflits d'intérêts doivent également être décrits (AR du 4 avril 2014). La date d'entrée en vigueur du 10 mai 2014

n'implique pas que les comités d'éthique doivent répondre immédiatement à ces nouvelles dispositions pour la composition. Cela doit toutefois avoir eu lieu au plus tard au moment où le comité d'éthique est recomposé.

Systeme de qualite

Le système de qualité pour l'application des principes et des lignes directrices en matière de bonnes pratiques cliniques dont le comité d'éthique doit disposer (loi santé du 19 mars 2013, entrée en vigueur 08/04/2013), exige la rédaction par le comité d'éthique des procédures écrites qui concernent au moins (AR du 4 avril 2014) :

- la composition du comité d'éthique en indiquant les noms et qualifications des membres et la façon dont il est composé ;
- la planification, l'annonce à ses membres et l'organisation de réunions ;
- les procédures d'évaluation des demandes de lancement et de poursuite d'expérimentations;
- le suivi des formations suivies par les membres et de la formation de nouveaux membres.

Agrément complet dès 2015

Les comités d'éthique qui ne disposent pas d'un agrément complet à ce moment, qui remplissent toutes les exigences légaux de l'obtention de l'agrément complet, qui souhaitent obtenir l'agrément complet en 2015 et qui sont par conséquent obligés de soumettre une demande d'agrément comme comité d'éthique avec agrément complet avant le 1^{er} janvier 2015, sont priés de nous contacter le plus vite possible aux adresses suivantes : hans.vincke@fagg.be ou komi.adakpo@afmps.be .

3. Collaboration entre l'AFMPS et les comités d'éthique

Collaboration et échange de données entre l'AFMPS et le comité d'éthique

L'AFMPS se prononce à l'occasion de l'examen du protocole et de la brochure pour l'investigateur uniquement sur les points liés à la qualité du médicament. Les autres points font l'objet d'un avis du comité d'éthique. L'AFMPS examine néanmoins, le cas échéant, les données précliniques et cliniques du médicament expérimental dans lesquelles, sans préjudice des responsabilités des comités d'éthique, des objections peuvent être formulées concernant les points suivants (AR du 4 avril 2014) :

- les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique, compte tenu des risques et désagréments pour le participant dans la demande ;
- la pertinence de l'essai clinique, au vu de la question de savoir si l'essai clinique a été recommandé ou imposé par les autorités chargées de l'évaluation et de l'octroi des autorisations de mise sur le marché ;
- la fiabilité et la solidité des données obtenues lors de l'essai clinique, au vu des modalités statistiques, de la conception de l'essai et de la méthode ;
- les mesures de sécurité, dont le rapport de suivi et de sécurité ;
- le caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur.

Commission pour les médicaments à usage humain

La Commission pour les médicaments à usage humain (CMH) est un organisme indépendant et multidisciplinaire. Outre les compétences actuelles (l'émission d'un avis concernant les demandes d'autorisations de mise sur le marché, la mise à disposition de médicaments aux patients ainsi que les questions scientifiques en rapport avec les médicaments), la CMH est désormais également compétente pour émettre un avis relatif à des essais cliniques spécifiques et sur des aspects génériques d'études cliniques avec des médicaments (loi du 10 avril 2014).

La procédure d'avis pour un essai clinique spécifique peut être introduite à la demande du comité d'éthique coordinateur. Cette demande doit être motivée et indique à propos de quoi une analyse supplémentaire est demandée. La compétence d'avis se limite à l'évaluation du rapport bénéfices/risques du médicament expérimental, à la sécurité des participants dans le cadre de l'essai, y compris l'application des bonnes pratiques cliniques. L'avis relatif à ces essais spécifiques doit être basé sur des informations scientifiques relatives à la qualité, des aspects précliniques et cliniques mis à disposition par le promoteur ou qui sont disponibles dans des publications scientifiques. Les références précises aux publications pertinentes disponibles doivent figurer dans l'avis. Le promoteur de l'étude concernée doit être informé de la procédure d'avis et peut être entendu à sa propre demande ou à la demande du CMH. L'avis, qui doit être motivé, est communiqué au ministre ou au comité d'éthique demandeur, ainsi qu'au promoteur.

Les essais spécifiques pour lesquels un avis peut être demandé, se limitent aux essais :

- dans lesquels un médicament expérimental avec un nouveau mécanisme d'action est administré pour la première fois à l'homme ;
- sur des enfants et sur des femmes enceintes ;
- dans des indications thérapeutiques pour lesquelles il n'existe aucun traitement alternatif (*unmet need*).

Les procédures d'émission d'un avis sur des essais cliniques spécifiques peuvent être établies par Arrêté Royal mais la publication de cet Arrêté Royal n'est pas une condition pour l'obtention d'un avis de la CMH.

Les aspects génériques d'études cliniques à propos desquelles, à la demande du ministre ou d'un comité d'éthique avec agrément complet, un avis peut être obtenu, ont trait à la sécurité du participant et aux principes de bonnes pratiques cliniques. Cet avis doit être émis dans les 60 jours. Etant donné que cet avis n'a pas été demandé à la suite d'un essai clinique spécifique, ce délai de 60 jours n'a dès lors pas d'impact sur les délais pour un essai clinique spécifique.

4. Autres

Expérimentations non commerciales

L'obligation de notification à l'INAMI qui incombe au promoteur est supprimée dans le cas d'un essai non commercial relatif à un médicament déjà enregistré où le promoteur invoque l'exception à la mise à disposition gratuite de ce médicament parce qu'il serait de toute façon prescrit par le médecin traitant si le patient n'était pas soumis à l'essai (loi du 10 avril 2014). L'INAMI ne joue en effet aucun rôle relatif aux expérimentations sur la personne humaine.

La possibilité, dans le cadre d'une étude clinique non commerciale, de faire préparer et délivrer des médicaments selon la prescription par le pharmacien hospitalier à un autre pharmacien hospitalier, à

condition qu'un accord soit conclu entre les différents hôpitaux, dans lequel les droits et obligations respectives sont établis, a été supprimée (loi santé du 19 mars 2013, entrée en vigueur 08/04/2013).

Biobanque

Le chapitre IX/1, qui a été inséré dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, prévoit des dispositions particulières pour des expérimentations dans lesquelles du matériel corporel humain est obtenu et, le cas échéant, traité, conservé et mis à disposition (loi du 10 avril 2014).

Les articles du présent chapitre établissent des règles pour les biobanques créées dans le cadre d'un essai clinique. Le grand avantage de ce chapitre IX/1 est que la notification de l'essai clinique vaut comme notification de la biobanque. La validité de la notification de la biobanque prend toutefois également fin à l'issue de l'essai. L'Arrêté Royal qui est nécessaire pour faire entrer en vigueur ces articles n'est pas encore disponible. Ce chapitre IX/1 n'est dès lors pas encore d'application. Après la publication de cet Arrêté Royal, il sera communiqué à ce sujet.

Conservation de documents d'étude

Il n'y a pas de dispositions quant à la manière dont cela doit se faire, seul le délai d'au moins 20 ans après la fin de l'essai clinique est indiqué dans la loi. « Au moins » indique que celui-ci est supérieur à 20 ans lorsqu'il est exigé sur la base d'autres dispositions applicables. En cas de conservation sur support électronique, il faut évidemment tenir compte de la protection de la vie privée. Il est également vrai que les documents doivent encore être lisibles comme avant et doivent être restés les mêmes et que les changements apportés doivent être traçables.

Comités d'éthique et essais avec des dispositifs médicaux

La liste des comités d'éthique avec agrément complet reprise dans la circulaire 609 s'applique également pour les dispositifs médicaux.

Envoi du dossier au moyen d'un service de courrier express

Si le dossier est envoyé à l'afmps au moyen d'un service de courrier express plutôt que par la poste, le dossier ne sera pas refusé mais il faudra être conscient que cela ne correspond pas aux dispositions légales. En cas de contestation, un envoi recommandé est en effet la seule preuve légale.

Expérimentation monocentrique dans un centre disposant d'un comité d'éthique avec agrément partiel

Comme mentionné dans la circulaire 609, l'avis dans ce cas, doit être demandé à un des 8 comités d'éthique lié à un hôpital universitaire, y compris l'Institut Jules Bordet. Le comité d'éthique avec agrément partiel lié au site où l'expérimentation aura lieu, ne doit s'exprimer que sur les points 4°, 6° et 7° de §4 de l'article 11. Quant à l'enregistrement de cette expérimentation au site web du Comité consultatif de Bioéthique de Belgique, la procédure correcte est que les deux comités d'éthique enregistrent l'expérimentation comme monocentrique sous le même numéro (numéro EudraCT ou Numéro Unique Belge). S'il s'agit d'une expérimentation avec un Numéro Unique Belge, le comité d'éthique qui émet l'avis fait la demande du numéro et le communique au comité d'éthique avec agrément partiel.