



Réunion de printemps

Mardi 30 mai 2006 14h – 18h30

Hôpital de l'Hôtel-Dieu
Salle des Vieux Livres
Place de l'Hôpital
LYON

Nous remercions le Dr François Chapuis de son accueil et de sa participation à notre réunion.

LA SECURITE DES ETUDES DE PHARMACOLOGIE PRECOCE

Le Club Phase I a souhaité revoir les dispositions et les pratiques qui contribuent à garantir la sécurité des personnes qui participent à une recherche de phase I en France.

Les points suivants ont fait l'objet d'un consensus.

Présence médicale et paramédicale

Permanente : Dès lors que les produits expérimentaux ont été administrés, une présence médicale qualifiée 24h sur 24 est requise dans le centre de Phase I ;

Cette présence doit permettre l'évaluation précoce de tout événement survenant après l'administration d'un produit à l'étude, et assurer les premiers soins d'urgence si nécessaire.

Adaptée – selon protocoles/études/procédures : La présence médicale et paramédicale dans le local où se déroule l'essai doit être adaptée en fonction des contraintes propres à chaque étude. La présence du personnel médical et paramédical et son nombre sont adaptés en fonction du nombre de sujets hospitalisés, du type de produit étudié et des risques potentiels. Cette évaluation est faite par le médecin investigateur.

Qualifications médicales requises

- Médecin investigateur : Inscription au conseil de l'ordre et expérience qualifiante en Phase I
- Médecin de garde : Inscription au conseil de l'ordre ou Examen Médical Classant associée à une validation individuelle par le centre investigateur (expérience de l'urgence médicale et/ou gardes médicales libérales ou hospitalières...)

Participation du réanimateur

Le réanimateur doit avoir été informé des études en cours et doit avoir une copie du résumé et/ou du protocole des essais en cours. Dans certains cas, suite à l'identification et à l'évaluation d'un risque particulier par l'investigateur, la présence d'un réanimateur sur place peut être requise.

Procédures d'urgence

Les procédures, l'équipement et le personnel sur place doivent pouvoir justifier la prise en compte par le centre du traitement de l'urgence.

Méthodologie d'administration des produits

Les administrations sont conduites sous la responsabilité d'un investigateur, par l'investigateur lui-même ou par un collaborateur compétent auquel le médecin investigateur a délégué cette fonction.

La taille des cohortes, le rythme et l'espacement des administrations doivent pouvoir être justifiés, notamment selon la classe pharmacologique, les caractéristiques physico-chimiques du produit et les résultats pré-cliniques observés. La prédictivité des données pré-cliniques doit également être appréciée en fonction du produit étudié et prise en compte dans l'évaluation du risque.

Evaluation dans les centres du protocole et de la sécurité du produit à l'étude

La signature du protocole par l'investigateur implique son accord vis-à-vis des aspects éthiques et scientifiques de l'étude. Une attestation séparée ne paraît pas nécessaire. Cet accord engage la responsabilité de l'investigateur ; celle-ci ne peut être engagée qu'après une revue détaillée et approfondie de données complètes et intelligibles, résultats des pré-requis explicités dans une brochure investigateur.

Si les informations fournies par le promoteur sont insuffisantes, ou ne permettent pas une évaluation correcte de la sécurité des personnes, l'investigateur doit faire une demande d'informations complémentaires au promoteur avant d'apposer sa signature et d'initier l'essai.

L'évaluation de la sécurité par le promoteur et par les autorités / CPP feront l'objet de travaux ultérieurs de l'association.

LES INDEMNITES VERSEES AUX SUJETS

Avec la participation de Me T. Roche, avocat et juriste du CPP de Lyon B.

Même s'il correspond à une spécificité française, le principe d'un plafonnement des indemnités n'est pas remis en cause par les membres du Club Phase I.

En revanche, le montant maximal fixé à 4 500 € est jugé insuffisamment revalorisé compte tenu des contraintes des études et de l'existence des périodes d'exclusion qui permettent d'éviter la professionnalisation des volontaires. Cette revalorisation reste très inférieure à l'évolution du coût de la vie pendant la même période. La proposition par l'association auprès de la DGS d'une revalorisation à 7 500 €, avec indexation régulière a été rappelée, et il faudra certainement entreprendre une autre action dans ce sens auprès de la DGS pour une modification de l'arrêté fixant ce montant maximal.

La quasi-totalité des centres français étant représentée (ART, Aster, Biotrial, CAP, Forenap, Médiscis, Optimed, Roche), les débats ont permis de dégager les pratiques ayant actuellement cours dans la conduite des essais de phase I sur le territoire national.

L'indemnités est toujours déterminée en fonction des contraintes de l'étude. Chaque centre utilise son propre barème. Des disparités existent, notamment pour des raisons géographiques, mais les indemnités versées sont globalement homogènes.

Les contraintes prises en compte sont :

- La journée d'hospitalisation simple ;
- La journée d'hospitalisation comportant de nombreux actes (prélèvements, mesures, enregistrements...);
- La pose d'un cathéter ;
- La visite ambulatoire ;
- Un acte représentant une contrainte particulière (épreuve d'effort, gastroscopie...);
- La durée de l'étude ou des périodes de wash-out éventuelles.

Outre les indemnités versées, des frais de déplacements sont couramment remboursés aux volontaires sur justificatifs ou sous forme de forfait. L'exemple suivant est donné :

- remboursement sur la base d'un ticket de transport en commun pour les volontaires habitant à proximité du centre ;
- remboursement sur la base du billet SNCF 2^e classe pour les volontaires résidant dans une ville plus éloignée.

Cette pratique paraît conforme à la législation en vigueur. Il est conseillé de préciser ce mode de remboursement dans le formulaire d'information et de consentement.

Indemnités partielles :

Il est rappelé que le volontaire reste libre à tout moment d'interrompre sa participation à une étude sans encourir de responsabilité. En d'autres termes, il n'est en aucun cas responsable des conséquences de sa sortie sur l'essai.

Cas 1 : sortie du sujet en cours d'étude pour événement indésirable :

le principe du paiement de l'indemnité versée en totalité ou proportionnellement au temps passé dans l'étude sert de base. La décision est prise au cas par cas.

Cas 2 : sortie du sujet en cours d'étude pour raison personnelle :

selon les contraintes déjà subies, le paiement sera soit nul, soit proportionnel au temps passé. Le risque du paiement proportionnel est d'inclure des sujets qui savent dès l'inclusion que leur disponibilité ne couvrira pas l'intégralité de la durée de l'étude ; donc au détriment de la qualité de l'étude.

Cas 3 : exclusion du sujet pour faute et non-respect des contraintes :

Le principe de l'indemnité dûe proportionnellement au temps passé reste le même. En revanche, il peut être justifié de réduire cette indemnité par l'application de deux notions :

1/- article L1122-1 du Code de la santé publique : préalablement à sa participation, la personne est informée des contraintes et des bénéfices de l'essai ;

2/- article 1382 du Code civil : Tout fait quelconque de l'homme, qui cause à autrui un dommage, oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer.

article 1383 du Code civil : Chacun est responsable du dommage qu'il a causé non seulement par son fait, mais encore par sa négligence ou par son imprudence.

Cas 4 : cette démarche est également applicable dans le cas du sujet qui termine l'étude mais n'en a pas respecté les contraintes : sujet qui a fumé, sujet qui a perturbé le groupe...

Pour le Bureau
Yves Donazzolo
15/06/2006