CONSEIL DE L'EUROPE
COMITÉ DES MINISTRES

RECOMMANDATION N° R (93) 4

DU COMITÉ DES MINISTRES AUX ÉTATS MEMBRES

RELATIVE AUX ESSAIS CLINIQUES NÉCESSITANT L'UTILISATION DE COMPOSANTS ET DE PRODUITS ISSUS DU FRACTIONNEMENT DU SANG ET DU PLASMA HUMAINS

(adoptée par le Comité des Ministres le 22 mars 1993, lors de la 490e réunion des Délégués des Ministres)

Le Comité des Ministres, en vertu de l'article 15.*b* du Statut du Conseil de l'Europe,

Considérant que le but du Conseil de l'Europe est de réaliser une union plus étroite entre ses membres, en particulier par l'adoption de règles minimales communes sur les questions d'intérêt commun;

Eu égard à la Convention de sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés fondamentales et en particulier à ses articles 2.1, 3 et 8; à l'article 7 du Pacte international des Nations Unies relatif aux droits civils et politiques; à la Convention européenne pour la prévention de la torture et des peines ou traitements inhumains ou dégradants; à la Déclaration d'Helsinki adoptée par la 18e Assemblée mondiale médicale en 1964, amendée par la suite à la 29e Assemblée à Tokyo (1975), à la 35e à Venise (1983) et à la 41e à Hong Kong (1989), et concernant les recommandations visant à guider les médecins dans les recherches biomédicales portant sur l'être humain;

Rappelant la Recommandation n° R (90) 3 du Comité des Ministres sur la recherche médicale sur l'être humain ainsi que la Résolution (78) 29 sur l'harmonisation des législations des Etats membres relatives aux prélèvements, greffes et transplantations de substances d'origine humaine, et la Recommandation n° R (88) 4 sur les responsabilités sanitaires dans le domaine de la transfusion sanguine;

Compte tenu de l'importance croissante des produits sanguins dans l'hémothérapie de soutien et de la nécessité de soumettre ces produits à des tests et à des essais cliniques afin d'en assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité, comme on le fait pour les médicaments;

Considérant que ces produits sont d'origine humaine et qu'il faut donc tenir compte de principes spécifiques d'ordre éthique et technique en plus de ceux d'ordre national et international, applicables à la recherche médicale et aux essais cliniques sur l'être humain;

Considérant la nécessité d'harmoniser ces principes dans les Etats membres,

Recommande aux gouvernements des Etats membres d'adopter une législation conforme aux principes figurant en annexe de la présente recommandation et de prendre toutes les mesures visant à assurer leur bonne mise en œuvre.

A. Champ d'application

1. Les articles ci-après s'appliquent:

1.1. à la réalisation des essais cliniques pour des composants sanguins aux fins de s'assurer de leur innocuité, de leur efficacité et de leur qualité avant leur utilisation dans la pratique courante;

1.2. à la réalisation des essais cliniques pour les produits issus du fractionnement avant d'avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché;

1.3. pour le contrôle des systèmes de collecte de sang total ou d'aphérèse afin de s'assurer qu'ils sont sans danger pour le donneur et que les produits présentent des garanties en matière d'innocuité, d'efficacité et de qualité avant leur mise sur le marché.

2. Ces recommandations ne s'appliquent pas à la pratique de l'aphérèse thérapeutique.

B. Principes éthiques concernant les donneurs et les receveurs de sang participant à des essais cliniques

Article 1

Toutes les personnes responsables des essais cliniques portant sur des composants sanguins ou sur des produits de fractionnement, qu'elles soient des investigateurs directement chargés d'effectuer ces essais ou des promoteurs de l'expérimentation, devraient tenir compte des principes éthiques ci-après concernant les donneurs et les receveurs avant d'entreprendre leurs recherches; en effet, les composants sanguins et les produits fractionnés diffèrent des autres médicaments du fait qu'ils proviennent du sang d'un donneur humain.

Article 2

Les donneurs de sang devraient être volontaires et non rémunérés. Les donneurs de sang ou de plasma ne devraient recevoir aucun avantage en espèce ou en nature, mais les frais exposés peuvent leur être remboursés.

Article 3

La sélection des donneurs devrait être conforme aux recommandations du Conseil de l'Europe afin de s'assurer que la personne est en bonne santé, de protéger le donneur contre tout dommage causé à sa santé et de protéger le receveur contre la transmission de maladies ou l'administration de substances risquant de lui être préjudiciables.

Article 4

Aucun essai clinique ne peut être effectué sans le consentement éclairé, libre, exprès et spécifique du receveur. Dans ce contexte, il convient de respecter les principes pertinents énoncés dans la Recommandation n° R (90) 3.

Lesdits principes sont également applicables au donneur:

- lorsque les expérimentations sont susceptibles d'avoir une incidence sur sa santé et son bien-être;
- lorsqu'une nouvelle méthode est utilisée pour prélever le sang.

Le consentement du donneur n'est pas requis lorsque le sang ou le plasma est recueilli à l'aide des méthodes habituelles et que les composants sanguins ou les produits issus du fractionnement et obtenus à partir de ce don sont traités par des méthodes nouvelles ou modifiées pour préparer des composants ou des produits à des fins d'essais cliniques.

Article 5

Le principe n° 9 (respect de la confidentialité) et le principe n° 14 (indemnisation en cas d'accident) tels qu'énoncés dans la Recommandation n° R (90) 3 devraient être appliqués aux donneurs et aux receveurs, aux conditions définies à l'article 4 ci-dessus.

C. Principes techniques

1. *Principes communs aux essais cliniques sur les composants sanguins et les produits fractionnés*

Article 6

La législation, la réglementation ainsi que les lignes directrices, qu'elles soient nationales ou internationales, visant principalement les personnes chargées de fournir des données cliniques aux fins d'obtenir l'autorisation de mise

sur le marché de médicaments, devraient être appliquées lors des essais cliniques sur les composants du sang et les produits fractionnés.

Article 7

Lors de la préparation des composants sanguins et des produits fractionnés qu'on se propose de soumettre à des essais cliniques, il importe de respecter les bonnes pratiques de fabrication et de s'assurer de la sécurité des composants ou des produits fractionnés, notamment sur le plan virologique et vis-à-vis des agents transmissibles, avant de procéder aux essais cliniques; de même, il faut s'assurer de la qualité du produit avant d'entreprendre l'essai et pendant toute la durée de celui-ci.

Article 8

Très souvent, on ne peut procéder à des essais cliniques sur des composants sanguins et des produits fractionnés en utilisant des placebos, car il est contraire aux règles de l'éthique de différer un traitement. Dans ce cas, le composant sanguin ou le produit fractionné nouveau ou modifié devrait être comparé à un composant sanguin ou à un produit fractionné existant. A cette réserve près que des essais cliniques peuvent être randomisés et réalisés en double aveugle. Autrement, on peut aussi comparer un composant ou un produit fractionné nouveau ou modifié à des données rétrospectives très complètes obtenues en utilisant un composant sanguin ou un produit fractionné déjà existant.

Article 9

Lorsqu'on propose une nouvelle indication clinique pour un composant sanguin ou un produit fractionné existant, l'un et l'autre devraient être soumis à un essai clinique de la même manière que pour le médicament nouveau ou modifié, tout en tenant compte des caractéristiques spécifiques des produits labiles.

2. *Principes applicables aux essais cliniques sur les composants sanguins*

Article 10

Lorsqu'un composant sanguin a subi une modification physique ou chimique qui risque d'altérer ses caractéristiques, il devrait être soumis à un essai clinique (y compris un essai de survie autologue, le cas échéant) après approbation par un comité d'éthique, à moins que les changements soient tels que des essais sûrs *in vitro* prouvent qu'il n'y a pas eu de transformation biologique; dans ce cas, la personne chargée de la préparation d'un tel produit est tenue pour responsable de son innocuité, de son efficacité et de sa qualité, et l'administration au patient ne peut être faite que sur autorisation du médecin.

Article 11

Chaque fois que cela est possible, il convient de commencer par procéder à des essais autologues pour déterminer les effets nocifs et la demi-vie du ou des composant(s) testé(s). On devrait avoir recours à des groupes de contrôle.

Article 12

Chaque composant sanguin constituant un lot, on devrait faire appel à un nombre suffisant de patients pour la phase III des essais cliniques, afin d'exclure des variations d'un lot à l'autre.

3. *Principes applicables aux essais cliniques sur des produits fractionnés*

Article 13

La présence de contaminants, en particulier de néo-antigènes, qui risquent d'avoir une incidence sur la santé des personnes soumises à l'essai, devrait être décelée avant le commencement de l'essai clinique.

Article 14

Dans la phase III des essais, on ne trouve pas toujours suffisamment de patients disponibles dans un centre donné. Dans ce cas, il faut procéder à des essais dans plusieurs centres à la fois et les poursuivre assez longtemps pour que soient étudiés tous les facteurs susceptibles d'affecter l'innocuité et l'efficacité du produit.

Glossaire

Produits sanguins: produits dérivés du sang total ou du plasma, ils incluent les composants cellulaires du sang et les produits plasmatiques issus du fractionnement.

Composant sanguin: constituant thérapeutique labile prélevé par séparation sur un seul donneur, une procédure d'aphérèse ou un petit lot de sang ou de plasma (à savoir moins de douze dons). Il inclut les composants cellulaires, le plasma ou les simples dérivés du plasma, par exemple un cryoprécipité.

Produit issu du fractionnement: médicament dérivé du sang ou du plasma humain par fractionnement, à savoir en particulier de l'albumine, des facteurs de coagulation et d'immunoglobuline d'origine humaine.

Médicament: toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament.

Essai clinique: on entend par 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.

Aux fins de cette recommandation, ce terme désigne également les études effectuées sur des composants de sang humain, tout en tenant compte des caractéristiques spécifiques des produits labiles.

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 au détail 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:

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 de la tolérance en fonction de la dose, et d'établir un premier profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du principe actif chez l'homme.

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 les posologies appropriées, et (si possible) à faire apparaître clairement les relations dose/réponse, afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'études thérapeutiques plus importantes.

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 les interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, les facteurs conduisant à des résultats différents, tels que l'âge, etc.). Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double aveugle/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.

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 précommercialisation. En conséquence, ces essais peuvent exiger, selon les circonstances, des conditions semblables à celles décrites pour les phases I à III.