

THINK  
HUMAN\*

# Essais cliniques : ce qu'il faut savoir



Document réalisé en partenariat avec



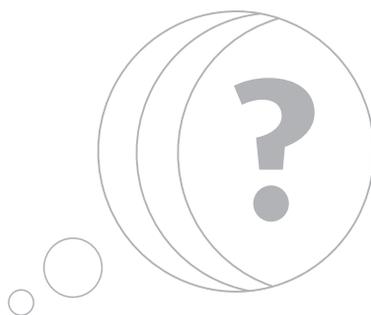
THINK HUMAN\* [www.mundipharma.fr](http://www.mundipharma.fr)

\*Au cœur de l'humain



association de Soutien et d'Information  
à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la Maladie de Waldenström





# Essais cliniques : ce qu'il faut savoir

Catherine NELKEN  
Avocat au barreau de Paris

Direction éditoriale  
Thierry CASAGRANDE  
Directeur juridique, ANALYS-SANTÉ

# SOMMAIRE

<b>Principes d'un essai clinique</b>	5
Quels sont les fondements éthiques et juridiques d'un essai clinique ?	6
Qu'est-ce qu'un essai clinique ?	8
Quels peuvent être les objectifs d'un essai clinique ?	9
Quelles sont les différentes phases d'un essai clinique ?	10
Quels sont les critères de qualité d'un essai clinique ?	11
Quels sont les bénéfices d'un essai clinique ?	12
Quels sont les risques d'un essai clinique ?	13
<b>Les acteurs d'un essai clinique</b>	14
Quels sont les différents acteurs d'un essai clinique ?	15
Quels sont les droits et les devoirs d'un patient dans un essai clinique ?	16
Quel est le rôle du médecin investigateur dans un essai clinique ?	17

<b>Déroulement d'un essai clinique en onco-hématologie</b>	18
Comment savoir s'il existe des essais cliniques concernant ma pathologie ?	19
Dans quel cas propose-t-on à un patient d'entrer dans un essai clinique ?	20
Quelles sont les différentes étapes suivies par le patient ?	21
Quelles informations doivent être données au patient au cours de l'essai clinique ?	22
Qui prend en charge les frais de l'essai clinique : médicaments, frais de transports et de soins ?	23
<b>Garanties, entrée et sortie d'un essai clinique</b>	24
Quelles sont les garanties apportées à un patient inclus dans un essai clinique ?	25
Un patient peut-il exiger d'entrer dans un essai clinique ? Peut-il en sortir à tout moment ?	26
En cas de préjudice, le patient est-il indemnisé ? Pendant combien de temps peut-il demander à être indemnisé ?	27
Lexique	28





# Principes d'un essai clinique



## Quels sont les fondements éthiques et juridiques d'un essai clinique ?

« L'observateur écoute la nature ; l'expérimentateur l'interroge et la force à se dévoiler<sup>1</sup> ».

Etape indispensable de la validation de toute nouvelle pratique médicale impliquant la personne humaine, la recherche, consistant à essayer une méthode ou un produit, est encadrée éthiquement et légalement.

Le tribunal militaire de Nuremberg a rappelé, en préambule de sa sentence de condamnation, les dix règles fondamentales encadrant toute recherche portant sur un sujet humain (« Nuremberg code ») dont celui du consentement volontaire :

*« Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes surnoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérience, il lui soit fait connaître : la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens par lesquels elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience (...) ».*

Les textes internationaux et européens ultérieurs rappellent tous le principe du libre consentement de la personne à se soumettre à une recherche médicale<sup>2</sup>.

En France, quoique depuis longtemps encadrée par les règles déontologiques de la profession médicale, la recherche sur l'homme dite également « biomédicale » a fait l'objet en 1988 d'une loi organisant les modalités de recherche et la protection des personnes se prêtant à ces recherches<sup>3</sup>.

Cette loi a été plusieurs fois modifiée notamment pour renforcer les modalités de recueil du consentement de la personne. En 2004, à la faveur de la transposition de la directive européenne du 4 avril 2001 sur les bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais cliniques<sup>4</sup>, le régime juridique français a été réformé afin de prendre en compte, notamment, l'évaluation du bénéfice

escompté pour la personne ou l'intérêt pour la santé publique au regard du risque prévisible encouru<sup>5</sup>.

Une nouvelle loi est enfin parue le 5 mars 2012<sup>6</sup> dite loi Jardé et a pour but de simplifier et moderniser le cadre juridique des recherches. En l'absence des décrets d'application, cette loi, à ce jour, n'est pas entrée en application. Ses modifications seront signalées à titre informatif.

## Références

<sup>1</sup> Georges Cuvier cité par Claude Bernard (1813-1878) dans son ouvrage « *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* » (1865).

<sup>2</sup> Déclaration d'Helsinki : « *Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients, y compris des personnes impliquées dans la recherche médicale (...)* » (article 3).

Pacte international relatif aux droits civils et politiques, adopté par les Nations unies en 1966 : « *Nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique* » (article 7).

<sup>3</sup> Loi n° 88-1136 du 20 décembre 1988 dite loi Huriot-Sérusclat.

<sup>4</sup> Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

<sup>5</sup> Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

<sup>6</sup> Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

## Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique ou « recherche biomédicale » (loi Huriet-Sérusclat) ou « recherche impliquant la personne humaine » (loi Jardé) est une recherche menée sur l'homme « *en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* »<sup>7</sup>, grâce à une expérimentation contrôlée.

Il s'appuie sur des procédures éprouvées et sur des méthodes statistiques reconnues.

L'essai clinique a pour finalité générale d'étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. Il « *permet de mieux comprendre les causes et les effets d'une pathologie, d'augmenter l'efficacité des traitements ou d'en diminuer les effets indésirables* » (rapport de M. Jean-Michel Dubernard sur le projet de loi de 2004).

### Référence

<sup>7</sup> Article L 1121-1 du Code de la santé publique.

## Quels peuvent être les objectifs d'un essai clinique ?

Les différents types d'essais cliniques poursuivent des objectifs différents.

Certains essais dits **interventionnels** ont pour objet **d'établir ou de vérifier les données d'un médicament** (par exemple, ses modalités d'absorption dans le corps - on parle de données pharmacocinétiques ; ou son mécanisme d'action - données pharmacodynamiques ; ou son efficacité thérapeutique) **ou d'une nouvelle façon d'utiliser un médicament ou un traitement connu**.

L'essai permet ainsi d'évaluer :

- des médicaments expérimentaux avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de nouvelles associations de médicaments déjà autorisés ;
- des nouvelles façons de les administrer (par comprimés plutôt que par injection, par exemple) ;
- des nouvelles techniques de traitement (nouveau type d'opération chirurgicale) ou de diagnostic (nouveau test biologique, par exemple).

D'autres essais visant à évaluer les soins courants, hors médicaments, organisent des **modalités particulières de surveillance prévues par un protocole** (prise de sang ou imagerie non invasive par exemple).

Enfin, des essais dits **non interventionnels ou observationnels** peuvent être mis en œuvre. Dans le cadre de ces essais, les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, **sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance**. Il s'agit de simples études épidémiologiques, menées pour quantifier un problème de santé, sa fréquence, sa gravité, etc.

En l'état, ces derniers essais ne sont pas encadrés législativement. **La loi Jardé a créé un cadre pour ces recherches en organisant l'information des participants et une procédure d'autorisation préalable jusqu'ici inexistante.**

## Quelles sont les différentes phases d'un essai clinique ?

### **Phase préalable : expérimentation préclinique**

Les études précliniques (expérimentations animales) permettent d'acquérir les premières connaissances sur la toxicologie et la pharmacocinétique d'une substance.

### **Phase I : évaluation de la tolérance**

Après les étapes du développement préclinique, les premiers essais thérapeutiques sur l'homme sont réalisés. Cette phase ne concerne que des volontaires sains à l'exception des recherches en cancérologie. Elle permet de déterminer : la dose maximale tolérée (étude de tolérance et de toxicité), la dose à utiliser pour la phase II, comment le produit est assimilé dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisation, élimination (étude de biodisponibilité ou de pharmacocinétique clinique) et si le produit a des effets indésirables dans ces conditions d'utilisation.

### **Phase II : détermination des effets thérapeutiques (bénéfiques) ou indésirables (toxiques)**

Cette phase permet de vérifier que le rapport bénéfice/tolérance est favorable chez un petit nombre de patients.

### **Phase III : évaluation de l'effet thérapeutique sur un plus grand effectif**

Cette phase permet des essais comparatifs sur plusieurs milliers de patients. Elle permet de comparer le nouveau traitement avec le traitement habituel (« traitement de référence ») ou avec un produit sans effet pharmacologique (placebo). Le plus souvent, ces essais sont réalisés en « double aveugle » : ni le patient, ni l'investigateur ne peuvent identifier le traitement testé.

A l'issue de la phase III, la détermination de la tolérance et de l'efficacité du produit permet d'évaluer son rapport bénéfice/risque. Un dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est alors constitué si l'analyse statistique des données recueillies a pu démontrer son efficacité.

### **Phase IV : phase de pharmacovigilance**

Pendant sa commercialisation, le médicament fait l'objet d'une surveillance étroite<sup>8</sup>. Des études sont menées après la mise sur le marché du médicament pour préciser les propriétés du médicament ayant déjà obtenu l'autorisation de commercialisation : effets indésirables, maintien du rapport bénéfice/risque, conditions d'utilisation optimales, complications tardives...

L'évaluation des effets thérapeutiques nécessite plusieurs années, dépassant souvent la seule durée du traitement du patient.

### **Référence**

<sup>8</sup> Encore renforcée par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011.

Webdoc <http://www.leem.org/webdoc-essais-cliniques>

## Quels sont les critères de qualité d'un essai clinique ?

Aux termes de l'article L 1121-3 du Code de la santé publique :

« Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées dans les conditions suivantes :

- 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 (...) ».

La recherche biomédicale ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu.

Préalablement à sa mise en œuvre et également en cas de modification substantielle postérieure, l'essai doit avoir obtenu **un avis favorable** du Comité de protection des personnes (CPP) et **une autorisation** de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM anciennement Afssaps).

Le **CPP** est composé de professionnels issus du monde médical et juridique ainsi que de représentants d'associations de patients, afin de garantir son **indépendance**.

Sa mission<sup>9</sup> est d'**examiner** les conditions préalables à un essai clinique ainsi que ses modalités de mise en œuvre. A l'issue de cette analyse, le CPP émet un avis et peut demander que des modifications soient faites.

L'essai clinique ne peut commencer qu'après son **avis favorable**.

A noter que la loi Jardé, non encore applicable, a prévu une désignation du CPP par un tirage au sort afin d'éviter le choix d'un CPP trop « favorable » par le promoteur.

En d'autres termes, le CPP **vérifie l'adéquation des conditions matérielles de l'essai mais également les risques encourus par les patients**.

**L'ANSM** évalue de son côté la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, **avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche est garantie**. Elle contrôle la gestion et l'évaluation de l'essai clinique.

L'ANSM est un établissement public dont la mission principale est d'évaluer les risques sanitaires présentés par tous les produits de santé destinés à l'homme. Elle est l'autorité unique pour la régulation de la recherche biomédicale en France.

### Référence

<sup>9</sup> Article L 1123-7 du Code de la santé publique.

## Quels sont les bénéfices d'un essai clinique ?

Aux termes de l'article L 1121-2 du Code de la santé publique,

« 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 ;

- si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

***L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société. »***

En d'autres termes, le bénéfice escompté par la personne participant à la recherche est pris en compte. Le rapport bénéfice/risque doit être en faveur de la personne se prêtant à la recherche ; les risques encourus ne doivent pas être disproportionnés par rapport aux bénéfices attendus.

A l'issue de la recherche, le patient est informé des **résultats globaux** de l'essai auquel il a participé, selon des modalités portées à sa connaissance<sup>10</sup>.

### Référence

<sup>10</sup> Article L 1122-1 du Code de la santé publique.

## Quels sont les risques d'un essai clinique ?

Parce qu'il présente des risques possiblement plus élevés que la mise en œuvre d'un traitement déjà éprouvé, un essai clinique ne peut être mené qu'après information écrite du patient des risques (effets indésirables) et des contraintes (surveillance accrue ou régime alimentaire par exemple) qu'il peut engendrer. Le patient doit y consentir par écrit.

Toutefois, la recherche ne peut pas être effectuée « *si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante* »<sup>11</sup>.

De surcroît, l'essai ne doit pas faire courir de risques excessifs. Ainsi, la recherche ne peut pas être effectuée « *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* »<sup>12</sup>.

L'évaluation du **rapport entre les risques attendus ou inattendus de l'essai clinique au regard du bénéfice attendu** pour la personne est fondamentale. Dès que cette balance est défavorable, l'essai ne peut pas être mené.

Enfin, la recherche doit être conçue « *de telle façon que soient **réduits au minimum** la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche* »<sup>13</sup>.

En cas de survenue d'un effet indésirable c'est-à-dire d'une manifestation nocive liée ou non au traitement ou au médicament expérimental, celui-ci est notifié par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'ANSM et au CPP, afin que ce comité s'assure « *si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement* »<sup>14</sup>, et évalué par l'investigateur<sup>15</sup>.

Le promoteur doit, de son côté, évaluer la sécurité de chaque médicament expérimental, tout au long de la recherche<sup>16</sup>. Si la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes s'y prêtant, des mesures de sécurité urgentes doivent être prises<sup>17</sup>.

### Références

<sup>11</sup> Article L 1121-2, alinéa 2 du Code de la santé publique.

<sup>12</sup> Article L 1121-2, alinéa 3 du Code de la santé publique.

<sup>13</sup> Article L 1121-2, alinéa 5 du Code de la santé publique.

<sup>14</sup> Article L 1123-10, 1<sup>er</sup> alinéa du Code de la santé publique.

<sup>15</sup> Article R 1123-54 du Code de la santé publique.

<sup>16</sup> Article R 1123-45 du Code de la santé publique.

<sup>17</sup> Article L 1123-9 du Code de la santé publique.



# Les acteurs d'un essai clinique



## Quels sont les différents acteurs d'un essai clinique ?

### Le patient

Le patient est l'acteur principal de tout essai clinique.

Il n'est pas que l'objet de l'essai clinique. La loi 4 mars 2002 relative aux « *droits des malades et à la qualité du système de santé* » place le patient au centre du dispositif de soins et s'appuie sur le respect de droits fondamentaux de la personne : liberté, dignité, consentement, prise en charge de la douleur, accès aux informations, etc.

A ce titre, il doit bénéficier d'une information loyale, claire, appropriée<sup>18</sup>, compréhensible, s'appuyant sur les données de la science.

### Le promoteur

Le promoteur est une personne ou une institution qui prend l'**initiative** de mener une recherche clinique sur un être humain et en assure la **gestion** (par exemple, un laboratoire pharmaceutique, un établissement de soins, un groupe coopérateur d'experts).

Le promoteur est chargé d'assurer notamment le **respect des dispositions législatives** en vigueur quant au consentement donné par le patient, au suivi des informations collectées, à la compétence des investigateurs et aux autorisations nécessaires requises.

### L'investigateur

L'investigateur, désigné par le promoteur, **dirige et surveille** la réalisation de la recherche sur un lieu donné. Sauf dans certains cas particuliers, l'investigateur est un **médecin**. Il doit justifier d'une expérience appropriée dans les domaines visés par l'essai clinique. Généralement, l'investigateur joue un rôle d'**interface** entre le promoteur et le patient.

### Le coordonnateur

Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur (dénommé investigateur principal).

*Concernant les missions du CPP (Comité de protection des patients) et de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), cf. page 11.*

### Référence

<sup>18</sup> Article R 4127-35 du Code de santé publique.

## Quels sont les droits et les devoirs d'un patient inclus dans un essai clinique ?

Le bon déroulement d'un essai clinique dépend aussi du patient qui participe à un essai clinique. Un patient intégrant un essai clinique devient un véritable acteur de la recherche.

A ce titre, il dispose de différents **droits** :

- il dispose d'un droit de réflexion avant de participer à un essai clinique : le patient peut par exemple demander l'avis de son médecin traitant ou de ses proches ;
- il peut quitter un essai clinique à tout moment sans avoir à justifier sa décision ;
- il a le droit d'obtenir la communication des informations sur sa santé ;
- il a le droit d'être tenu informé en cas d'évènement grave survenu chez un ou plusieurs participants pendant l'essai ;
- il peut être informé des résultats globaux de l'essai ;
- il est indemnisé en cas de préjudice.
- il a le droit de rectifier les données le concernant et de s'opposer à la transmission des données personnelles.

En contrepartie, il a des **obligations** qui lui sont présentées par l'équipe traitante lorsqu'il intègre l'essai.

Il doit tout d'abord **respecter attentivement les obligations et modalités fixées par le protocole de recherche** pour le succès de l'essai clinique mais aussi pour sa sécurité : se rendre aux visites prévues par le médecin, prendre les médicaments conformément aux prescriptions, respecter la durée du suivi et le type d'examens prévus.

Le patient a aussi un **devoir de vigilance**. Il doit porter beaucoup d'attention à son état afin de détecter tout évènement pouvant avoir des conséquences sur sa santé ou sur le bon déroulement de la recherche. Il doit par exemple contacter immédiatement le médecin en cas d'hospitalisation ou d'évènements indésirables de nature ou d'intensité dont il n'aurait pas été prévenu.

## Quel est le rôle du médecin investigateur dans un essai clinique ?

Le médecin investigateur dirige et encadre un essai clinique. Il est l'interlocuteur privilégié du patient.

Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient. Le médecin investigateur informe le patient et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité.

Son souci principal est la santé des patients inclus dans un essai, la surveillance de tout évènement survenu chez ces patients, le bon déroulement de l'essai, le respect du protocole.

Le médecin investigateur peut être à l'origine de l'idée de recherche et concevoir le protocole de l'essai clinique qu'il dirige. Dans le cadre d'essais cliniques dits multicentriques et/ou internationaux, il peut avoir été sollicité par le promoteur pour le suivi de l'étude menée.

Le médecin investigateur n'agit pas seul mais est assisté par une équipe d'infirmiers et d'assistants de recherche clinique (ARC). Il est aussi en relation avec le Comité de Surveillance Indépendant qui supervise l'essai.

Il encadre le recrutement des patients participant à l'étude clinique avec lesquels il sera en contact tout au long de l'essai.

Dans le cadre d'un essai clinique, le médecin investigateur doit veiller à ce que les produits de recherche soient utilisés conformément au protocole approuvé. Il est le garant du respect des exigences réglementaires, des bonnes pratiques cliniques et des principes éthiques en vigueur.



# Déroulement d'un essai clinique en onco-hématologie



## Comment savoir s'il existe des essais cliniques concernant ma pathologie ?

Les essais cliniques sont très souvent menés sur un plan international, permettant d'inclure un grand nombre de patients en un seul et même temps.

En France, depuis l'arrêté du 9 décembre 2008<sup>19</sup>, un **répertoire public des essais cliniques** géré par l'ANSM (anciennement Afssaps) répertorie les essais cliniques de **médicaments**, autorisés en France **après le 22 mai 2009**.

Ce répertoire donne un descriptif de l'essai clinique ainsi que les résultats en découlant et il est accessible sur le site <https://icrepec.ansm.sante.fr/>

Afin de déterminer s'il existe des essais cliniques concernant une pathologie déterminée, il suffit de **remplir le champ intitulé** « *Saisir la maladie ou l'affection concernée par l'essai* » puis de lancer la recherche. Le répertoire s'enrichit au fur et à mesure de l'autorisation de nouveaux essais.

Il existe également sur le site de l'Institut national du cancer un registre des essais cliniques qui présente des informations détaillées sur l'ensemble des essais cliniques en cancérologie en France. Il est accessible à l'adresse : <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques>

### Référence

<sup>19</sup> Arrêté du 9 décembre 2008 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des médicaments à usage humain - Journal officiel n° 0018 du 22 janvier 2009, page 1383.

## Dans quel cas propose-t-on à un patient d'entrer dans un essai clinique ?

C'est généralement **l'hématologue** qui, au regard des essais cliniques en cours dont il a connaissance ou auquel il collabore, propose au patient d'y participer. L'information d'un essai clinique peut également résulter d'un affichage dans des centres d'investigation clinique ou d'un article dans la presse. Dans une telle hypothèse, le patient peut se porter volontaire et prendre contact avec des structures dédiées à la recherche clinique.

Afin d'être **sélectionné** pour faire partie du sous-groupe concerné par l'essai clinique, le patient devra présenter des **caractéristiques particulières** appelées « critères d'inclusion », telles que la nature de la pathologie, l'âge, le sexe...

D'autres critères dits « d'exclusion » **limitent** (pour éviter un cumul de recherches ou déterminer une période de carence entre deux recherches, par exemple) ou **écartent** (par exemple contre-indication) la participation de personnes.

Ces critères « d'inclusion » et « d'exclusion » sont déterminés en fonction de l'objectif poursuivi par chaque essai et font partie du **protocole** de l'essai.

En tout état de cause, un examen médical est le **préalable obligatoire** à l'inclusion d'un patient dans un essai<sup>20</sup>.

### Référence

<sup>20</sup> Article L 1121-11, alinéa 3 du Code de la santé publique.

## Quelles sont les différentes étapes suivies par le patient ?

### Inclusion d'un patient dans un essai clinique

Les patients qui remplissent les conditions d'éligibilité pour participer à l'essai clinique sont informés par le médecin investigateur, au cours d'un entretien individuel, des modalités de l'essai<sup>21</sup>. L'information, délivrée par l'investigateur, est résumée dans un document écrit remis au patient<sup>22</sup>. Le **consentement** du patient est ensuite donné par écrit, ou en cas d'impossibilité, attesté par un tiers<sup>23</sup>.

### Constitution de sous-groupes

Le groupe de patients retenus peut parfois être divisé, de manière **aléatoire** (« randomisation »), en sous-groupes recevant pour certains le nouveau traitement (« traitement expérimental ») et pour d'autres le traitement existant (« traitement de référence ») ou le placebo. Selon l'objectif poursuivi, l'essai peut se dérouler différemment. Il est en effet possible que ni le patient, ni le médecin ne connaissent la nature du traitement administré (**en double aveugle**) ; le médecin seul soit informé mais non le patient (**en simple aveugle**) ou bien à l'inverse, tant le médecin que le patient connaissent l'information (**étude ouverte**).

### L'essai clinique

Il y a **4 phases** consécutives entre l'élaboration du médicament et sa mise sur le marché, chacune poursuivant un objectif précis quant aux effets et aux caractéristiques du médicament. Le patient ne suit pas ces 4 phases mais l'une des phases en fonction des critères établis.

Les médecins réalisant la recherche suivent un protocole précis, définissant l'ensemble des modalités de l'essai (critères d'inclusion et d'exclusion, méthodologie, durée, traitements, calendrier, examens...). Ce protocole définit également la surveillance du patient pendant l'essai et après la fin du traitement afin de vérifier que le traitement produit le bénéfice escompté et, le cas échéant, intervenir immédiatement en cas d'effet indésirable.

En participant à l'essai clinique, le patient a pris un engagement par consentement éclairé. Principal acteur de l'essai, il dispose de droits mais aussi de devoirs (cf. page 16).

### Références

<sup>21</sup> Article L 1111-2, alinéa 3 du Code de la santé publique.

<sup>22</sup> Article L 1122-1, dernier alinéa du Code de la santé publique.

<sup>23</sup> Article L 1122-1-1, alinéa 2 du Code de la santé publique.

## Quelles informations doivent être données au patient au cours de l'essai clinique ?

### A l'entrée dans l'essai clinique

Afin que le patient soit en mesure de donner librement son consentement de manière éclairée à sa participation à l'essai clinique, les informations devant lui être données préalablement à la réalisation de l'essai sur la finalité, les modalités et les risques de la recherche sont énumérées par la loi<sup>24</sup>.

A cet effet, un patient entrant dans un essai clinique reçoit obligatoirement 2 documents : une notice d'information et un formulaire de consentement éclairé.

**La notice d'information** doit être lisible et intelligible. Elle doit permettre au patient de connaître l'objectif de l'essai, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices, les risques et les contraintes pouvant en résulter. Elle doit également mentionner la liberté du patient d'entrer et de sortir de l'essai clinique à tout moment et sans conséquence.

Le patient reçoit avec la notice d'information le **formulaire de consentement éclairé**. Il s'agit d'un document juridique. Ce formulaire matérialise la preuve écrite que le patient a compris ce que l'on lui propose et qu'il accepte de participer à la recherche. Sa signature doit impérativement avoir lieu avant le commencement de l'essai clinique. Un formulaire de recueil de consentement spécifique doit être soumis au patient si la recherche comprend le recueil d'échantillons biologiques à des fins de recherche médicale et non seulement de soins.

### Au cours de l'essai clinique

Tout au long du déroulement de l'essai clinique, le patient doit pouvoir prendre connaissance de toute communication utile concernant la nature et le déroulement du traitement ainsi que son **état de santé**.

De plus, l'investigateur a l'obligation de tenir le patient informé si un évènement grave survient chez un ou plusieurs patients au cours de l'essai.

### A la fin de l'essai clinique

A l'issue de la recherche, le patient a la **possibilité** d'être informé des résultats globaux de cette recherche et d'avoir communication des informations concernant sa santé.

### Référence

<sup>24</sup> Article L 1122-1 du Code de la santé publique.

## Qui prend en charge les frais de l'essai clinique : médicaments, frais de transports et de soins ?

La participation à un essai clinique ne peut, en aucun cas, être rémunérée<sup>25</sup>.

Seuls les frais exposés par les patients participant à un essai clinique (frais de transport, examens complémentaires par exemple) sont intégralement remboursés. Une indemnité correspondant à la compensation des contraintes créées par la recherche pour les participants dont le montant est mentionné dans le protocole peut, toutefois, être allouée.

Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des essais cliniques impliquant :

- des mineurs,
- des majeurs protégés,
- des majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement,
- des personnes privées de liberté,
- des personnes hospitalisées ou admises dans un établissement sanitaire ou social pour raison de santé.

Le traitement et les soins mais aussi les visites et procédures mises en œuvre dans le cadre de l'essai sont intégralement pris en charge par le promoteur de l'essai clinique. Le patient n'a pas à avancer les frais<sup>26</sup>.

### Références

<sup>25</sup> Article L 1121-11 du Code de la santé publique.

<sup>26</sup> Article R 1121-3 du Code de la santé publique.



# **Garanties, entrée et sortie d'un essai clinique**



## Quelles sont les garanties apportées à un patient inclus dans un essai clinique ?

Afin de préserver la sécurité des patients, des garanties strictes ont été imposées par la loi.

Avant le début de tout essai clinique, le promoteur doit étudier tout ce qui est connu de la maladie et de ses traitements existants.

L'ensemble du protocole est analysé par un Comité de protection de personnes (CPP) qui doit donner un avis favorable avant le début de tout essai.

L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) peut également s'opposer à une étude si toutes les conditions de sécurité ne sont pas remplies.

Les essais cliniques sont menés par des équipes de médecins compétentes, formées et expérimentées. Elles connaissent avec précision la maladie et les traitements existants.

En cas de modification des modalités de l'essai clinique, il faut à nouveau l'avis du CPP et l'autorisation de l'ANSM.

En cas de dommage, le patient a la garantie d'être indemnisé par l'assurance responsabilité civile souscrite obligatoirement par le promoteur.

## Un patient peut-il exiger d'entrer dans un essai clinique ? Peut-il en sortir à tout moment ?

Toute personne peut prendre contact avec des structures dédiées à la recherche clinique, voire avec son médecin.

Néanmoins, son inclusion dans l'essai dépendra des critères d'inclusion et d'exclusion.

En ce sens, un patient ne peut « exiger » d'entrer dans un essai clinique et de bénéficier du traitement expérimental.

Il est, néanmoins, à noter qu'en cas d'avancée majeure liée à l'essai, des modifications du protocole peuvent intervenir afin d'inclure un nombre plus importants de patients. De même, sans attendre l'autorisation de mise sur le marché, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) peuvent être accordées afin que le traitement soit délivré nominativement à un patient ne pouvant suivre une recherche biomédicale (ATU nominative) ou à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (ATU de cohorte).

Un essai clinique est toujours fondé sur la **liberté** de choix et le **volontariat** du patient. A tout moment, le patient est libre de quitter l'essai, **sans avoir à donner de justification**. Ce principe du libre choix doit être rappelé lors du recueil du consentement, l'investigateur devant informer « *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 ni aucun préjudice de ce fait* »<sup>27</sup>.

L'arrêt du traitement dans le cadre de l'essai clinique entraînera la prescription d'un **autre traitement** par le médecin.

### Référence

<sup>27</sup> Article L 1122-1 du Code de la santé publique.

## En cas de préjudice, le patient est-il indemnisé ? Pendant combien de temps peut-il demander à être indemnisé ?

Si l'essai cause un dommage au patient y participant, il doit en établir l'imputabilité à la recherche à laquelle il s'est prêté. Cette preuve pourra résulter de l'examen médical préalable dont les résultats sont communiqués au patient, directement ou par l'intermédiaire du médecin de son choix<sup>28</sup>. La loi a prévu un régime de réparation favorable à la victime.

En l'espèce, c'est au promoteur, qui a l'obligation de souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile avant le début de l'essai clinique, de prouver qu'il n'a pas commis de faute<sup>29</sup>. Ce système est favorable à la victime qui doit simplement faire la preuve du dommage en relation avec l'essai.

De plus, même si le promoteur établit l'absence de faute ou celle des personnes dont il doit répondre, dont l'investigateur, le patient pourra être indemnisé par l'Office national d'indemnisation des victimes d'accidents médicaux (ONIAM) au titre de la solidarité nationale.

Le patient dispose d'un délai de 10 ans à compter de la consolidation de son état (c'est-à-dire à partir du jour où son état n'est plus susceptible d'évoluer) pour demander à être indemnisé aussi bien des dommages corporels, y compris dans leur aspect matériel, que du préjudice moral.

### Références

<sup>28</sup> Article L 1121-11, alinéa 3 du Code de la santé publique.

<sup>29</sup> Article L 1121-10 du Code de la santé publique.

## LEXIQUE

**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :** sa mission essentielle est de garantir l'indépendance et la rigueur scientifique de l'évaluation et des contrôles relatifs à l'ensemble des produits de santé. Elle est chargée de donner l'autorisation des essais et elle est responsable de la sécurité des essais. L'ANSM peut suspendre ou interdire un essai.

**Comités de protection des personnes (CPP) :** ces comités ont comme objectif de protéger les participants à la recherche. Ils examinent chaque projet de recherche pour vérifier si les médecins sont bien qualifiés pour cette recherche, et si le projet est utile. Ils vérifient si l'évaluation des bénéfices et des risques attendus est satisfaisante, si la protection et l'information des personnes, notamment des enfants et des adolescents sont bien assurées. Ils valident le formulaire d'information et de consentement des patients. Ces comités sont composés de médecins, de pharmaciens, de personnes ayant des compétences dans les domaines éthique, social, psychologique et juridique, ainsi que de représentants des usagers du système de santé. Ils exercent leur mission en toute indépendance. En revanche, leur rôle n'est pas de répondre directement aux questions des personnes qui participent à un essai.

**Effet indésirable :** on appelle effet indésirable toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. Effet indésirable d'un médicament expérimental : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée. Effet indésirable inattendu : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers mentionnés aux articles R 1123-20 et R 1123-30. Pour les recherches portant sur un médicament expérimental, les informations figurent notamment dans le résumé des caractéristiques du produit lorsqu'il est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

### Références

<sup>30</sup> Article L 5121-1-1 du Code de la Santé Publique.

<sup>31</sup> Article L 1122-1 du Code de la Santé Publique.

**Investigateur :** il s'agit du médecin qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique.

**Médicament expérimental<sup>30</sup> :** un médicament expérimental est un principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique. Il peut également s'agir de produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés sous une forme différente de celle autorisée (présentation ou conditionnement), ou utilisés pour traiter une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur de nouvelles modalités d'utilisation.

**Promoteur :** le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique.

**Protocole :** il s'agit d'un document qui prévoit les conditions précises dans lesquelles l'essai clinique est réalisé, les objectifs et les méthodes d'analyse des résultats de l'essai.

**Formulaire de consentement éclairé :** Avant de participer à un essai clinique, tout patient signe un formulaire de consentement éclairé attestant qu'il a reçu une information complète relative à l'essai clinique notamment grâce à la notice d'information.

**Notice d'information :** C'est un document écrit qui est obligatoirement remis au patient souhaitant participer à un essai clinique avant qu'il ne donne son consentement. Ce document précise notamment<sup>31</sup> : l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ; les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme, les éventuelles alternatives médicales ; les avis et autorisation relatifs à cet essai, les droits du patient (droit de communication sur son état de santé, droit de se retirer de l'essai à tout moment).

**Placebo :** Il s'agit d'une substance inerte, pharmacologiquement inactive qui permet par comparaison et en éliminant le facteur psychique, de juger de l'action réelle des médicaments présentés sous une forme identique.

**Diffusion** : Laboratoire Mundipharma  
100, avenue de Suffren - 75015 Paris  
**Edition** : ANALYS-SANTÉ - 1 rue d'Estienne d'Orves  
56100 Lorient - Tél. : 02 97 84 65 87 - [www.analys-sante.fr](http://www.analys-sante.fr)  
**Rédaction** : Catherine NELKEN, Avocat au barreau de Paris  
Thierry CASAGRANDE, Directeur juridique d'ANALYS-SANTÉ  
**Maquette** : Michel JAMET - MCI  
**Impression** : CLOITRE  
**Dépôt légal** : à parution  
**Date de diffusion** : septembre 2013  
**A jour au** : 30 juin 2013

Les informations contenues dans cette publication ne peuvent anticiper les évolutions du droit ni répondre à des situations particulières. Certaines informations peuvent par ailleurs faire l'objet d'interprétations de la part de leurs auteurs. Ce document a exclusivement une finalité informative et sa portée est générale. Il ne saurait se substituer ni à une information adaptée à une question particulière ni à une consultation juridique. Les informations contenues dans ce document ne sauraient engager la responsabilité des auteurs, conseils scientifiques, ni de l'éditeur, ni la responsabilité de Mundipharma, ni la responsabilité de l'AF3M, de FLE et de la SILLC. Toute reproduction, représentation ou diffusion de ce document, même partielle, par quelque moyen que ce soit, y compris par photocopie, constitue une contrefaçon si elle n'est pas autorisée par ANALYS-SANTÉ. Seules sont autorisées les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste (non destinées à une utilisation collective) et les analyses et courtes citations sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source (art.122-5 du Code de la propriété intellectuelle). Pour toute demande de reproduction, merci de bien vouloir vous adresser à l'éditeur ou au diffuseur.

MUN130H055 - septembre 2013



THINK HUMAN\* [www.mundipharma.fr](http://www.mundipharma.fr)

\*Au cœur de l'humain