

Comité Consultatif de Bioéthique

Avis n° 23 du 8 septembre 2003 relatif aux comités d'éthique en exécution de l'article 6bis, §2 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, modifié par la loi programme du 24 décembre 2002

Demande d'avis en date du 14 mai 2003,

de Monsieur J. Tavernier, Ministre de la Protection de la Consommation, de la Santé publique et de l'Environnement,

relative à l'exécution de l'article 6bis, §2 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments

Saisine du Comité

Le 14 mai 2003, le ministre Tavernier a adressé une lettre au Comité consultatif de bioéthique en vue d'obtenir un avis relatif à la fixation des règles d'exécution de l'article 6bis, § 2, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, modifié par la loi-programme du 24 décembre 2002.

Le texte paru dans la loi-programme est libellé comme suit :

« TITRE III. - Protection de la consommation, Santé publique et Environnement.

CHAPITRE I. - Modification de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

Art. 258. A l'article 6bis de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, inséré par la loi du 21 juin 1983, les modifications suivantes sont apportées :

1° au § 1er, sont insérés entre l'alinéa 1^{er} et l'alinéa 2 les alinéas suivants :

" Ces conditions concernent notamment la protection des participants aux essais cliniques, la conception des essais cliniques, les personnes responsables de leur conduite, la procédure à respecter pour leur commencement et leur poursuite, la communication d'informations et de rapports relatifs aux essais cliniques et aux effets indésirables observés durant les essais cliniques.

De plus, le Roi peut fixer des règles en ce qui concerne les opérations prévues à l'article 6, § 1^{er}, alinéa 1^{er}, relatives aux médicaments expérimentaux. "

2° le § 2, dont le texte actuel deviendra le § 3, est remplacé comme suit :

" § 2. Le Roi détermine, après avis du Comité consultatif de bioéthique, les règles relatives à la composition et au fonctionnement des comités d'éthique en vue de la mise en œuvre des essais cliniques, ainsi que les critères pour leur agrément.

Sans préjudice des conditions fixées en application du § 1^{er} et dès la fixation des règles prises en exécution de l'alinéa 1^{er} du présent paragraphe, l'avis favorable d'un comité d'éthique est obligatoire avant le commencement de tout essai clinique.

Le comité d'éthique est chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai clinique et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude de l'(des) investigateur(s) et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé par écrit. "

Lors de la séance plénière du 19 mai 2003, le Comité consultatif de bioéthique a décidé de soumettre cette question à la commission restreinte 97/8bis (études cliniques) pour avis.

Remarques introductives

Outre l'avis demandé par le Ministre, le Comité consultatif de bioéthique juge important d'attirer l'attention sur des points plus généraux concernant le fonctionnement des comités d'éthique. Ces points plus généraux constituent la toile de fond sur laquelle comprendre le présent avis. Ils sont abordés à la fin de celui-ci sous le titre «Considérations générales».

En ce qui concerne la question posée précisément par le Ministre, les trois éléments qui doivent être fixés par l'arrêté royal en question sont:

- les critères d'agrément;
- la composition;
- le fonctionnement.

Ces trois points sont envisagés dans les « Propositions » ci-après.

Auparavant, il importe de préciser que la question posée par le Ministre porte uniquement sur le fonctionnement des comités d'éthique dans le cadre de l'évaluation de protocoles d'essais cliniques de médicaments. Deux remarques s'imposent.

- Premièrement, les essais cliniques de médicaments constituent une partie spécifique des activités désignées globalement par le terme "expérimentation humaine". L'expérimentation médicale sur l'être humain fait l'objet de textes juridiques européens et belges cités dans l'avis n° 13 du Comité consultatif de bioéthique, du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme (Rapport introductif, D), qu'il convient de compléter par la loi-programme du 24 décembre 2002, qui modifie l'article 6bis, §2 de la Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.
- Deuxièmement, certains de ces textes concernent les comités d'éthique hospitaliers (Loi sur les hôpitaux coordonnée le 7 août 1987, art. 70ter tel que modifié par l'article 194 de la loi du 25 janvier 1999 portant des dispositions sociales (M.B., 6 février 1999)¹, base légale à l'A.R. du 12 août 1994 modifiant l'A.R. du 23 octobre 1964 fixant les normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre (M.B., 27 septembre 1994)).

La demande du Ministre porte donc sur un aspect particulier de questions déjà traitées en partie aux niveaux européen et belge. C'est pourquoi le Comité consultatif de bioéthique attire l'attention sur la nécessaire cohérence qu'il conviendra d'établir entre les diverses règles, anciennes et nouvelles (cfr. aussi, infra: Considérations générales, 1).

Plus précisément, la question posée par le Ministre doit être examinée en lien avec les dispositions de la Directive européenne sur les essais cliniques de médicaments (2001/20/CE), qui entrera en vigueur le 1^{er} mai 2004, et les règles déjà posées en Belgique à propos des comités d'éthique hospitaliers.

Ainsi, l'arrêté royal du 12 août 1994 modifiant l'A.R. du 23 octobre 1964 fixe la composition et le fonctionnement des comités d'éthique hospitaliers. L'annexe de l'A.R. du 23 octobre 1964, modifié par l'A.R. du 12 août 1994, dispose que « Le Comité exerce, *lorsque la demande lui est adressée...* 3° une fonction d'avis sur tout protocole d'expérimentation sur l'homme ». La mission d'avis concernant les essais cliniques de médicaments est donc dans une certaine mesure déjà réglementée. Cependant, l'A.R. ne précise pas que les protocoles d'expérimentation sur l'humain doivent être soumis au comité d'éthique de l'hôpital où l'essai se déroulera. Ce point devrait être clarifié. En outre, l'A.R. ne précise pas que l'avis doit être positif. Par contre, la loi-programme du 24 décembre 2002 pose que, pour les essais cliniques de médicaments, un avis favorable doit être donné par un comité d'éthique (art. 258,2°). Ceci est en effet exigé par la Directive européenne 2001/20/CE (art.9,1).

Néanmoins, à ce jour, il n'existe pas de réglementation pour les protocoles d'expérimentation humaine qui sont réalisés en dehors d'un hôpital. Cette situation peut créer une confusion supplémentaire. C'est pourquoi le Comité consultatif de bioéthique rappelle la démarche actuellement suivie : pour le moment, ces protocoles sont évalués par le comité d'éthique de l'un ou l'autre hôpital ou par un des comités d'éthique non liés à un hôpital et agréés par l'Ordre des Médecins.

¹ Voir aussi l'arrêt de la Cour d'arbitrage du 30 octobre 2000 (M.B. 21 novembre 2000) ayant annulé la mission d'assistance à la décision concernant des cas individuels.

Il est important de veiller à ce que les exigences qui sont à présent posées aux comités d'éthique en matière d'essais cliniques de médicaments par la Directive européenne 2001/20/CE et par la loi-programme du 24 décembre 2002 tiennent compte autant que possible des exigences de l'A.R. du 12 août 1994 modifiant l'A.R. du 23 octobre 1964. Ceci doit permettre aux comités d'éthique institués dans les hôpitaux en vertu de l'A.R. de 1994 modifiant l'A.R. de 1964 de répondre aux exigences posées par la nouvelle réglementation, moyennant de légères adaptations. De la sorte, un seul comité d'éthique hospitalier peut se charger à la fois des missions qui lui sont confiées par l'A.R. de 1994 modifiant l'A.R. de 1964 et de celles que lui donne la nouvelle réglementation. Dans le cas contraire, l'hôpital devrait disposer de deux comités qui devraient donner chacun un avis sur le même protocole d'essai de médicaments puisqu'ils seraient à priori tous les deux compétents, mais de composition différente.

C'est la raison pour laquelle il est proposé dans le présent avis que les comités d'éthique hospitaliers, dont le fonctionnement est régi par l'A.R. de 1994 modifiant l'A.R. de 1964, puissent être agréés pour le contrôle des protocoles des essais cliniques de médicaments moyennant le respect d'exigences supplémentaires. Les comités d'éthique non liés à un hôpital pourraient être agréés pour ce contrôle moyennant le respect des mêmes exigences.

Pour rappel, l'A.R. de 1994 modifiant l'A.R. de 1964 prévoit que :

« Le Comité se compose au minimum de 8 et au maximum de 15 membres, représentant les deux sexes, et doit comporter :

- *une majorité de médecins attachés à l'hôpital ou au groupement d'hôpitaux ;*
- *au moins un médecin généraliste non attaché à l'hôpital ou au groupement d'hôpitaux ;*
- *au moins un membre du personnel infirmier de l'hôpital ou du groupement d'hôpitaux ;*
- *un juriste.*

Des personnes intéressées, intérieures ou extérieures à l'hôpital ou au groupe d'hôpitaux, peuvent être désignées comme membres du comité.

La qualité de membre du Comité est incompatible avec les fonctions suivantes :

- *directeur d'hôpital ;*
- *médecin-chef ;*
- *président du conseil médical ;*
- *chef du département infirmier.»*

Propositions

Dans ce contexte, le Comité consultatif de bioéthique formule les propositions suivantes :

1. Composition des comités d'éthique

1.1. *Comités d'éthique hospitaliers*

Il est proposé de reprendre la composition minimale prévue par l'A.R. de 1994 modifiant l'A.R. de 1964 pour les comités d'éthique hospitaliers, mais avec les exigences supplémentaires suivantes pour l'évaluation des protocoles d'essais cliniques de médicaments, pour autant que ces exigences ne soient pas déjà satisfaites dans la composition du comité.

- Un pharmacien attaché à l'hôpital.
- Un philosophe ou un représentant des sciences humaines, compétent en éthique médicale.
- Parmi les membres, un au moins doit avoir une compétence spécifique dans le domaine de la méthodologie de la recherche clinique.
- Un représentant du public ? La Directive 2001/20/CE ne précise pas clairement dans quelle mesure la présence d'un représentant du public est exigée. Dans la version néerlandaise, il est dit à l'article 2 (définitions, point k), que le comité d'éthique doit se composer de « deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld ». Dans la version française, il est dit « composé de professionnels de la santé et de membres non médecins », dans la version anglaise : « consisting of healthcare professionals and non-medical members ». On pourrait supposer que le juriste ou la personne compétente en éthique, voire même le pharmacien (dans la version française), entrent en ligne de compte. Le Comité consultatif de bioéthique souligne l'importance de cette question. Il signale que dans de nombreux pays américains et européens, la présence d'un représentant du public est exigée dans les comités d'éthique chargés de l'évaluation des protocoles de recherche, et que le rôle de ce représentant du public est apprécié positivement. En effet, l'expérience montre que le représentant du public offre un utile contrepois aux expertises et perspectives médicales qui limitent la perception des risques et des exigences en matière d'information et de consentement. Sa présence peut permettre une attention renouvelée au bien-être et à l'intégrité des participants à une recherche ou un essai clinique, et améliorer le processus du consentement éclairé. La définition du représentant du public varie selon les lieux. Ainsi, on constate qu'un représentant du public peut être quelqu'un :
 - qui est extérieur à l'hôpital ;
 - qui est extérieur à la profession médicale ou, plus largement, à une profession de santé ;
 - qui n'a aucune compétence particulière, sinon celle de représenter ses semblables (représentativité sociale, communautaire, voire politique, ou "homme de la rue") ;
 - ou, au contraire, qui a une compétence spécifique, par exemple de formulation éthique et de mise en rapport des enjeux éthiques et techniques ou scientifiques, ou qui a une expérience de la maladie ou de la situation de volontaire.

Chacune de ces orientations soulève des questions. Par exemple, choisira-t-on un médecin retraité ou non attaché à l'hôpital comme représentant du public ? Par ailleurs, l'idée d'un représentant du public sans compétence particulière ("homme de la rue") interpelle de nombreuses personnes au départ, mais force est de constater que là où elle est réalisée, par

exemple en Norvège, elle suscite la satisfaction.

Le Comité consultatif de bioéthique invite les autorités à scruter attentivement les expériences étrangères² à ce sujet afin de dégager une approche originale et adaptée aux besoins spécifiques de la Belgique.

Les membres amenés à siéger dans les comités d'éthique hospitaliers en réponse à ces conditions supplémentaires obéiront aux règles auxquelles sont soumis les membres des comités d'éthique hospitaliers, et qui sont prévues par l'A.R. de 1994 modifiant l'A.R. de 1964, à savoir une composition garantissant la représentation des deux sexes et une incompatibilité de la qualité de membre avec certaines fonctions hospitalières. Les membres sont nommés pour 4 ans par la direction de l'hôpital.

1.2. Comités d'éthique non hospitaliers

Les règles prévues pour les comités d'éthique hospitaliers s'appliquent, mais en tenant compte du fait qu'il s'agit d'une structure au lieu d'un hôpital. Le Comité consultatif de bioéthique estime qu'il faut veiller à ce que ces comités puissent fonctionner en toute indépendance. Il faut veiller, en outre, à ce que certains comités, par exemple ceux qui sont liés à une institution commerciale, ne puissent pas donner d'avis définitif (cf. infra, Considérations générales, 5). Afin de garantir cette indépendance, on pourrait demander que, pour ce qui concerne les essais réalisés par des généralistes, les centres de médecine générale, liés aux facultés de médecine, mettent sur pied un comité d'éthique pour l'évaluation des protocoles d'essais cliniques de tous genres qui ne sont pas effectués dans un hôpital. En Flandre, cela pourrait se faire par l'intermédiaire de l'organisation de coordination des centres de médecins généralistes, à savoir le « Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding » (ICHO). Dans la partie francophone du pays, on pourrait envisager que le Centre interuniversitaire de médecine générale (CIUMG) crée, en collaboration avec la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) un comité d'éthique chargé de l'évaluation de tels protocoles. Pour ce qui concerne des essais réalisés par des spécialistes en dehors d'un hôpital, le Comité consultatif de bioéthique estime que devrait être demandé l'avis, soit d'un comité d'éthique hospitalier, soit d'un comité d'éthique de médecins généralistes, soit d'un comité d'éthique à constituer.

Le Comité consultatif de bioéthique attire également l'attention sur la nécessité de veiller à éviter tout « shopping », qui pourrait amener un demandeur tantôt à s'adresser à un comité d'éthique donné parce qu'il estime à tort ou à raison que ce comité est moins exigeant, tantôt encore à s'adresser purement et simplement à un deuxième comité après avoir reçu un avis défavorable ou s'être vu poser certaines questions par le premier comité, sans même signaler qu'il a déjà rencontré des problèmes lors d'une demande précédente. Préoccupé par la question du shopping, le Comité consultatif de bioéthique avait proposé dans son avis n° 13 deux possibilités alternatives (Rapport introductif, E.4.e) :

² Voir notamment:

Marie-Luce DELFOSSE, « La place du public dans les comités d'éthique de la recherche : perspectives européennes », in *Ethique publique. Revue internationale d'éthique sociétale et gouvernementale*, automne 2000, vol.2, n°2, pp. 73-81.

Marie-Luce DELFOSSE, « Some Thoughts on Ethics and the Role of philosophers in Ethics Committees », in G.Lebeer (ed.) *Ethical Function in Hospital Ethics Committees*, Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington D.C., IOS Press, 2002, pp.151-159.

- qu'un protocole de recherche ne puisse être soumis qu'à un seul comité d'éthique dont le choix serait ou non laissé à la discrétion du chercheur ;
- ou que l'expérimentateur doive joindre à toute nouvelle demande le ou les avis déjà obtenus.

Le même souci d'éviter le shopping conduit le Comité consultatif de bioéthique à formuler la considération générale 8 (cf. infra).

2. Critères d'agrément d'un comité d'éthique

Le Comité consultatif de bioéthique considère qu'il y a lieu d'opérer une distinction entre un premier agrément (de 20 mois, du 1er mai 2004 jusqu'au 31 décembre 2005) et les agréments suivants. Il sera en effet impossible, dans un premier temps, de répondre nécessairement à tous les critères d'agrément. Ce n'est donc qu'au terme d'une période de mise en place (le premier agrément) que l'on disposera de toutes les informations nécessaires pour vérifier la conformité à tous les critères énoncés ci-après.

- Le comité d'éthique doit être lié à un établissement ou à une structure médicale dotée de la personnalité juridique, ou à une association de plusieurs établissements ou structures de ce type.
- Le comité d'éthique doit se réunir au moins 4 fois par an.
- Le comité d'éthique doit répondre aux exigences susmentionnées en termes de composition.
- Si un comité ne reçoit pas annuellement 20 protocoles d'essais cliniques et veut rester agréé, il doit conclure un accord formel avec un autre comité qui ne rencontre pas cette difficulté. Dans ce cas, le premier comité d'éthique est tenu de demander un avis au second à propos des protocoles d'essais cliniques de médicaments, avant de pouvoir lui-même formuler son avis. Ce sera donc toujours le comité d'éthique lié à l'établissement ou à la structure qui rendra l'avis définitif, mais après consultation obligatoire, dans ces circonstances, du comité d'éthique avec lequel un accord formel a été conclu. Le Comité consultatif de bioéthique considère que les comités d'éthique peuvent avoir développé une expertise suffisante en matière d'analyse de protocoles d'essais cliniques autres que des essais cliniques de médicaments. L'exigence des 20 protocoles d'essais cliniques pourrait donc se constituer également à partir de protocoles d'essais cliniques non médicamenteux.

Remarque

Pour le premier agrément (1^{er} mai 2004 – 31 décembre 2005), la présence d'un pharmacien et d'un membre non médecin (cfr. supra) est exigée. Par contre, pendant cette période il n'y a pas lieu de tenir compte des exigences suivantes : conclure un accord avec un autre comité d'éthique lorsque le nombre de protocoles par an est insuffisant, compter parmi ses membres un expert en recherche clinique et un philosophe ou représentant des sciences humaines compétent en éthique médicale.

Le premier agrément est accordé pour une durée de 20 mois, l'agrément suivant pour une durée de 4 ans. Ce dernier peut ne pas être renouvelé. Il peut aussi être retiré si les circonstances l'exigent.

- Le comité doit présenter un règlement d'ordre intérieur.

3. Fonctionnement d'un comité d'éthique

Le fonctionnement d'un comité d'éthique doit ressortir du rapport annuel qui sert de base à l'octroi ou au renouvellement d'un agrément. Ce rapport annuel doit montrer que le comité d'éthique fonctionne effectivement et qu'il satisfait aux critères susmentionnés. Les membres du comité d'éthique doivent respecter les règles de confidentialité, et il faut qu'il y ait une transparence en ce qui concerne d'éventuels conflits d'intérêts, de sorte qu'il soit évident que les avis ont été donnés sans confusion d'intérêts de la part d'un ou plusieurs membres (cfr. la *Déclaration d'Helsinki* de l'Association médicale mondiale, octobre 2000, points 13 et 27).

Considérations générales

Comme signalé, les points spécifiques abordés dans cet avis ne prennent leur valeur qu'entourés des considérations générales suivantes.

1. Le Comité consultatif de bioéthique désire attirer l'attention du Ministre sur le risque de confusion qui pourrait naître de règles normatives différentes pour les comités d'éthique locaux suivant que le comité d'éthique se penche sur un essai clinique de médicament, un essai clinique non pharmacologique ou examine les aspects éthiques d'une pratique hospitalière. Le Comité plaide donc pour une cohérence entre la norme pour laquelle le ministre l'interroge aujourd'hui et les autres textes traitant des comités locaux d'éthique. Il rappelle au Ministre son avis n°13 du 9 juillet 2001 sur les expérimentations sur l'homme dans lequel il demandait une loi-cadre relative à l'expérimentation sur l'homme et soulignait la place importante des comités d'éthique dans ce contexte. Il semble au Comité consultatif de bioéthique que la transposition de la Directive européenne 2001/20/CE est l'opportunité à saisir pour faire cet effort de cohérence et de simplification législative. Il s'inquiéterait de voir fleurir des normes voisines, non coordonnées, voire contradictoires, entre les différents textes traitant de ces questions dans notre arsenal législatif au sens large.

Plus précisément, dans les conclusions de l'avis n° 13, le Comité consultatif de bioéthique proposait :

- l'installation des comités d'éthique légalement établis comme instances d'évaluation des protocoles d'expérimentation sur l'homme, avec des compétences bien définies ;
 - une harmonisation des normes nationales, européennes et internationales en matière d'expérimentation sur l'homme et une complémentarité entre les règles déontologiques et les règles légales ;
 - une loi-cadre contenant des règles juridiques concernant les comités d'éthique, les devoirs et les droits de toutes les personnes concernées, leur responsabilité et les assurances à souscrire.
2. La nouvelle réglementation relative aux comités d'éthique en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments ne doit pas faire oublier que les comités d'éthique hospitaliers ont également d'autres missions, spécifiées dans l'A.R. de 1994 modifiant l'A.R. de 1964 : "accompagnement et conseil concernant les aspects éthiques de la pratique des soins hospitaliers". Il serait souhaitable que le texte définissant les règles de composition et de fonctionnement des comités d'éthique hospitaliers tient compte de l'ensemble des missions confiées à ces comités.
 3. Le Comité consultatif de bioéthique estime qu'il faut être sévère dans le cadre de l'agrément et oser dire que certains comités n'ont pas la compétence requise pour évaluer les protocoles d'essais cliniques.
 4. Le Comité consultatif de bioéthique insiste sur l'importance de prévoir une formation universitaire spécifique en matière de méthodologie de la recherche clinique.

5. Il est jugé inacceptable qu'un comité d'éthique lié à une entreprise pharmaceutique ou autre structure commerciale soit agréé.
 6. Le Comité consultatif de bioéthique attire l'attention sur la problématique de la responsabilité des membres des comités d'éthique en tant que conseillers, et renvoie à ce propos à son précédent Avis n°13.
 7. Les exigences envers les comités d'éthique nécessitent un financement spécifique afin que ceux-ci puissent bénéficier d'un soutien logistique adéquat pour remplir ces tâches et adapter leur fonctionnement aux nouvelles exigences de la Directive européenne 2001/20/CE, telles que le suivi des expérimentations. Nous rappelons à cet égard l'insistance que le Comité consultatif de bioéthique avait mis dans son avis n° 13 sur la nécessité d'un tel suivi. En outre, le Comité consultatif de bioéthique considère qu'un financement adéquat est une condition essentielle à satisfaire pour assurer la qualité du fonctionnement des comités d'éthique. Il suggère un financement mixte à partir de deux sources : un financement public, ainsi qu'un financement par protocole, à réclamer au sponsor - uniquement lorsque l'essai est sponsorisé par une firme commerciale. L'A.R. de '94 modifiant l'A.R. de '64 prévoit déjà ce financement public pour les comités d'éthique hospitaliers dans le financement des hôpitaux. Pour les comités d'éthique non hospitaliers, il y a lieu de trouver une solution.
 8. Il serait fort utile de disposer d'un registre central de toutes les essais cliniques et un registre central des volontaires sains inclus dans les essais cliniques.
-

L'avis a été préparé en commission restreinte 97/8bis composée de :

Co-présidents	Co-rapporteurs	Membres	Membre du Bureau
M. Bogaert M.-L. Delfosse	M. Bogaert M.-L. Delfosse	A. André N. Becker P. Cosyns M. Dumont Y. Englert S. Friart Y. Galloy R. Lallemand L. Leunens G. Rorive G. Verdonk	J.-A. Stiennon

Membre du Secrétariat : L. Dejager

Les **documents de travail de la commission restreinte 97/8 bis** – question, contributions personnelles des membres, procès verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous forme d'annexes 97/8 bis au Centre de Documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.
