

Giens 2004 : Table-ronde N°3

Place des collections biologiques dans la recherche clinique

La conjonction d'un nouvel environnement économique et technologique conduit l'industrie pharmaceutique à établir des collaborations nouvelles avec ses partenaires du monde académique, de la recherche fondamentale et clinique. Le séquençage du génome, conjuguée à l'avènement de la biologie à grande échelle a en effet ouvert des nouvelles voies de recherche dans les secteurs académique et industriel qui exigent de redéfinir les partenariats et qui placent le patient au cœur de l'innovation thérapeutique.

Les techniques d'analyse à haut débit ont la capacité de générer de grandes quantités de données dont la qualité dépend du matériel biologique analysé et des informations qui lui sont attachées. Dans le continuum qui va de la recherche au développement, les échantillons biologiques humains annotés et leurs produits dérivés (acides nucléiques, protéines, anticorps...) permettent d'identifier et de valider des **cibles thérapeutiques**, de proposer des **candidats médicaments** et de créer des **biomarqueurs** essentiels aux étapes de validation en phases précliniques et cliniques. L'assurance-qualité appliquée à la collecte, la transformation, le stockage et l'accès aux échantillons biologiques devient donc un enjeu majeur, scientifique, économique et éthique. Au cours des derniers mois, un ensemble de dispositifs a considérablement clarifié les voies d'utilisation des échantillons biologiques humains aux fins de recherche :

- 1- **Cadre éthique** : la déclaration internationale sur les données génétiques humaines du 8 octobre 2003 complète la Déclaration sur le génome adoptée par les Nations Unies en 1998. Elle définit les conditions d'accès aux collections biologiques selon les fondements universels du respect de la personne et du partage des bienfaits¹.
- 2- **Cadre technique** : les travaux de l'OCDE ont défini les critères de constitution des "Centres de ressources biologiques" (CRB) qui détiennent, valident et distribuent les collections biologiques². Un ensemble de recommandations pour l'assurance-qualité, la traçabilité, la sécurité et l'accès à ces ressources est disponible pour la rédaction de référentiels permettant la reconnaissance des CRB par les Etats, dans la perspective d'un système international d'échanges des échantillons biologiques.
- 3- **Cadre réglementaire** : les lois relatives au droit des malades, à la bioéthique et à la politique de santé publique³ encadrent les activités de collecte, de conservation et de cession des échantillons biologiques d'origine humaine. Le dispositif réglementaire de déclaration de collecte et d'autorisation des activités de conservation et de cession est unique en Europe. Il constitue une réelle avancée pour le développement des biotechnologies de la santé et contribue à l'attractivité de la France pour l'industrie du médicament.

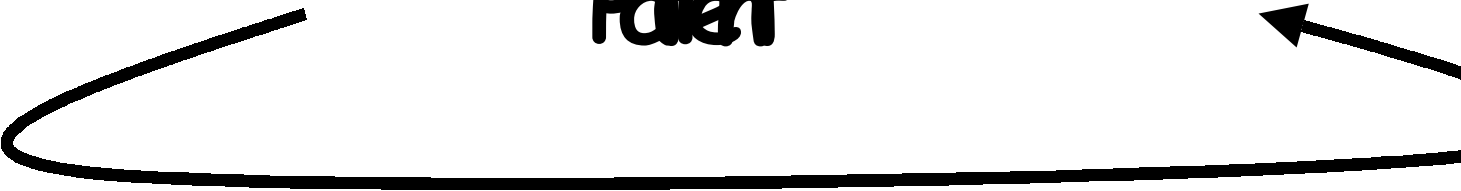
1 : Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, Conférence générale de l'UNESCO, 32^{ème} session, Paris, 8 octobre 2003

2 : <http://www.crb-france.org/>

3 : <http://www.legifrance.gouv.fr> : Loi N°2002-303 du 4 mars 2002 relative au droit des malades, Loi N° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (JO du 7 août 2004) et Loi N°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (JO du 11 août 2004)

Patient

**Thérapies
Prévention
Diagnostic**



Recherche

Développement

•Laboratoires académiques
•Projets Européens, Programmes nationaux

Preuve de Concept
Préclinique

Preuve de
Concept Clinique

Etudes Post-AMM

Industrie

Entreprises Innovantes

Recherche de bases

Véhicules de bases

Bancs

- Déclaration de l'UNESCO du 8 octobre 2003
- Groupe CRB de l'OCDE
- Lois d'août 2004 : bioéthique et santé publique

- Déclaration de l'UNESCO du 8 octobre 2003 sur les données génétiques humaines

- Définition des collections
- Vie privée, confidentialité
- Finalités
- Consentement
- Partage des bienfaits

OCDE

Centres de ressources biologiques

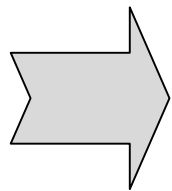
Acquièrent, valident, étudient et distribuent des cellules, tissus et leurs produits dérivés

- projets scientifiques
- prestataire de services
- centre de conservation : patrimoine

OCDE

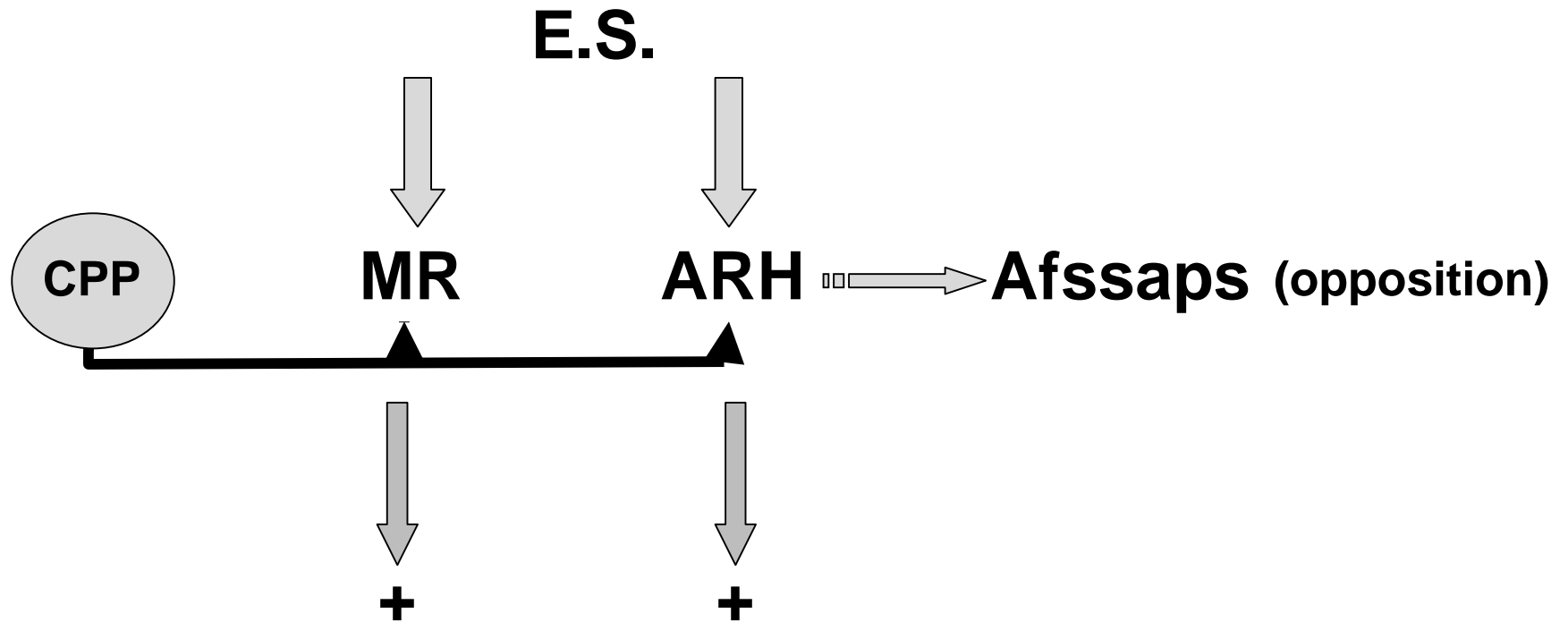
Centres de ressources biologiques

- Assurance-qualité-traçabilité
- Expertise
- Accessibilité : catalogue



Référentiel (AFNOR) : vers une norme ISO

Loi du 6 août 2004



Loi du 6 août 2004

Recommandations

- Consentement
 - programme / projets
 - utilisation en fin de programme : don et anonymisation
 - retour d'information possible (traçabilité) / renoncement ?
- Participation des Associations de malades et des CPP
- Consultation préalable du CPP

Recommandations

- Responsabilité :
 - Un seul organisme responsable pour un site donné
 - Engagement financier de l'organisme responsable
- Valorisation (scientifique, commerciale)
 - **Consentement**
 - **Accord entre les parties *a priori***
 - **Steering committee**

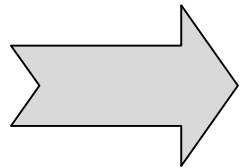
Recommandations

- Comités d'autorisation : dossier unique
 - CPP : Harmonisation des compétences
1 personne qualifiée dans le domaine des collections

 - MR
Catalogue national des collections
Représentation des acteurs
Déclaration et autorisation

Recommandations

- **Financement des collections patrimoniales**
- **Incitation à la professionnalisation des CRB :
formation, expertise, AQ**
- **Mécanisme d'évaluation des CRB**



Instrument réglementaire européen

Recommandations du groupe de travail

1- Consentement

Les échantillons biologiques sont obtenus dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du patient ou dans celui d'une recherche clinique. Au cœur de l'accès à l'échantillon se situe donc le consentement du patient. Le consentement est obtenu par le médecin après information claire et loyale : il est préalable, libre, éclairé et exprès, sans tentative de persuasion par un gain pécuniaire ou un autre avantage personnel. Le patient consent à ce que l'échantillon soit utilisé dans le cadre d'un **programme** de recherche, lequel peut être constitué de plusieurs projets spécifiques. Le patient est informé d'une possible **valorisation**, scientifique et commerciale des résultats de la recherche. Une **traçabilité** est maintenue pour un retour possible d'informations générées par l'activité de recherche. Les **associations de malade** et les **CPP** participent à la rédaction des documents d'information et de consentement. Il est souhaité qu'une réflexion s'engage sur l'utilisation des échantillons biologiques en fin de programme pour des recherches non prévues initialement, avec anonymisation secondaire et consentement du patient hors programme spécifique (don pour la recherche médicale).

Action prioritaire : les modalités d'adhésion du patient à l'usage des échantillons pour un programme de recherche qui concerne sa maladie doivent être approfondies en dégagant un cadre pédagogique avec l'aide des associations de malade.

2- Activité de collecte et de conservation

Les collections sont placées, pour un site donné sous la responsabilité d'un **organisme unique**, nécessitant une convention entre plusieurs partenaires si nécessaire. L'activité du conservateur est **évaluée** a priori et a posteriori. L'organisme responsable s'engage à fournir et à maintenir les **moyens humains et financiers** nécessaire à cette l'activité. Le projet de collecte et de conservation est soumis aux différentes autorités compétentes dans un **dossier unique**. Les comités *ad hoc* (ex. : Ministère de la Recherche, CPP...) ont une **gestion harmonisée** des demandes et comportent en leurs seins au moins une **personne qualifiée dans le domaine des collections biologiques**. Une incitation -y compris financière- à la **professionnalisation** de l'activité de collecte est entreprise par les organismes responsables et les Ministères concernées : Recherche, Industrie, Santé. La gestion et la pérennité des **collections patrimoniales** doivent être considérées, avec des mécanismes spécifiques d'évaluation et de financement.

Action prioritaire : le modèle : "un site, un organisme responsable, un conservateur" est un gage de pérennité et de professionnalisme du centre de ressources biologiques. Un catalogue national des collections doit être créé, sur la base des catalogues virtuels www.cabri.org et www.crb-france.org

3- Prolongement des actions

La France, chef de file des actions « Collections biologiques » à l'UNESCO et « Centre de ressources biologiques » à l'OCDE est en capacité de proposer aux instances européenne la mise en place d'un **instrument réglementaire** adapté pour l'harmonisation au sein de l'Union Européenne. Au plan national, la rédaction d'un **référentiel** placera la France en position favorable pour proposer une norme internationale spécifique. La pérennisation des actions incitatives menées par le Ministère de la Recherche, le Ministère de la Santé et l'INSERM passe par un **élargissement des acteurs** : collectivités locales et régionales, industrie pharmaceutique, sociétés de biotechnologie. Plusieurs **actions ciblées** sont encore

nécessaires : gestion informatique des données et de la traçabilité, standardisation des annotations (thésaurus), création d'une charte de cession des échantillons, échange sécurisé des informations, amélioration des techniques de stockage, optimisation des échantillons en quantité finie (ex. microdissection des tumeurs).

Action prioritaire : une action forte doit être engagée au niveau européen pour établir un réseau de CRB-H sur des bases juridiques harmonisées et dans des domaines prioritaires, en particulier : maladies rares et tumeurs.

Giens, le 5 octobre 2004
BC