Master 1 – Biologie Santé

UE MRCE

Méthodologie de la Recherche Clinique et Epidémiologique

CHU NANTES

Sandrine RENAUD – 27/03/2025

SOMMAIRE

- Typologies des recherches
- Instances et autorités
- Parties prenantes d’une recherche
- Information et consentement
- Aspects règlementaires
- Contenu d’un protocole

CHU NANTES

La Recherche Clinique en milieu hospitalier

Recherche : quels enjeux pour l'hôpital ?

- Développement et acquisition de matériels d’explorations
- Mise en place de protocoles thérapeutiques novateurs pour l’amélioration des soins
- Développement de pôles de compétences en province, de centres de référence…

CHU NANTES

La Recherche Clinique en milieu hospitalier

Volet « intellectuel »

- Reconnaissance des équipes sur le plan national et international (publications)

Volet « Valorisation »

- Innovation et dépôt de brevet

Volet « financier »

- Enveloppe MERRI (Mission d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation)

CHU NANTES

La Recherche Clinique en milieu hospitalier

Recherche : quels bénéfices pour le patient ?

- Bénéficier de traitements innovants, sans frais supplémentaires, d'examens complémentaires parfois plus poussés, donc d'un suivi très étroit.
- Bénéficier de nouvelles molécules ou de nouvelles stratégies thérapeutiques trois à quatre ans avant leur mise sur le marché (bénéfices mais aussi risques).

CHU NANTES

SOMMAIRE

- Typologies des recherches
- Instances et autorités
- Parties prenantes d’une recherche
- Information et consentement
- Aspects règlementaires
- Contenu d’un protocole

CHU NANTES

Typologies des recherches

« Recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales »

= **Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)**

Champ d'application très vaste, avec 3 catégories :

1° **Recherches interventionnelles (RI) (RIPH1)** : Comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge

2° **Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimes (liste fixée par arrêté du 12/04/2018) (RIRCM) = RIPH2**

3° **Recherches non interventionnelles (RNI) (RIPH3)** dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance (liste fixée par arrêté du 12/04/2018)

Sont exclues du champ de la loi :

- ✓ Les RNI rétrospectives sur données,
- ✓ Les expérimentations en sciences humaines et sociales,
- ✓ Les évaluations de modalités d'exercice des professionnels de santé, etc.

CHU NANTES

Typologies des recherches

Articulation avec les autres législations

Le règlement européen 536/2014 du 16/04/2014
applicable depuis le 31 janvier 2022

Définit des nuances dans les essais cliniques
avec médicament

- Essais cliniques
- Essais cliniques à faible niveau d'intervention

↳ Adaptation aux risques
= simplification : assurance, étiquetage médicaments, …

Un portail unique pour dépôts et suivis des essais : CTIS (Clinical Trials Information System).

Un processus unique de demande d'autorisation d'essai pour tous les états membres (sauf analyse éthique qui reste du ressort de chaque état).

Typologies des recherches

Articulation avec les autres législations

Le règlement européen 2017/745 du 05/04/2017
applicable depuis le 26 mai 2021

Définit les règles concernant la mise sur le marché et les investigations cliniques des DM

Un portail unique pour dépôts et suivis des essais (mais également identification des DM, des opérateurs économiques, des organismes certifiés, surveillance du marché …) : EUDAMED

Typologies des recherches

Recherches hors loi Jardé (HLJ)

Recherches n’entrant pas dans le champ de la loi Jardé :

- **Recherches rétrospectives avec utilisation de données existantes quel que soit l’objectif de la recherche.**

(Ex. : Données déjà recueillies dans le dossier médical, lors d’une précédente étude, cohorte, biocollections)

- **Utilisation de nouvelles données si et seulement si l’étude n’a pas pour objectif d’apporter de nouvelles connaissances biologiques ou médicales.**

(Ex. : Recherche portant sur les pratiques professionnelles)

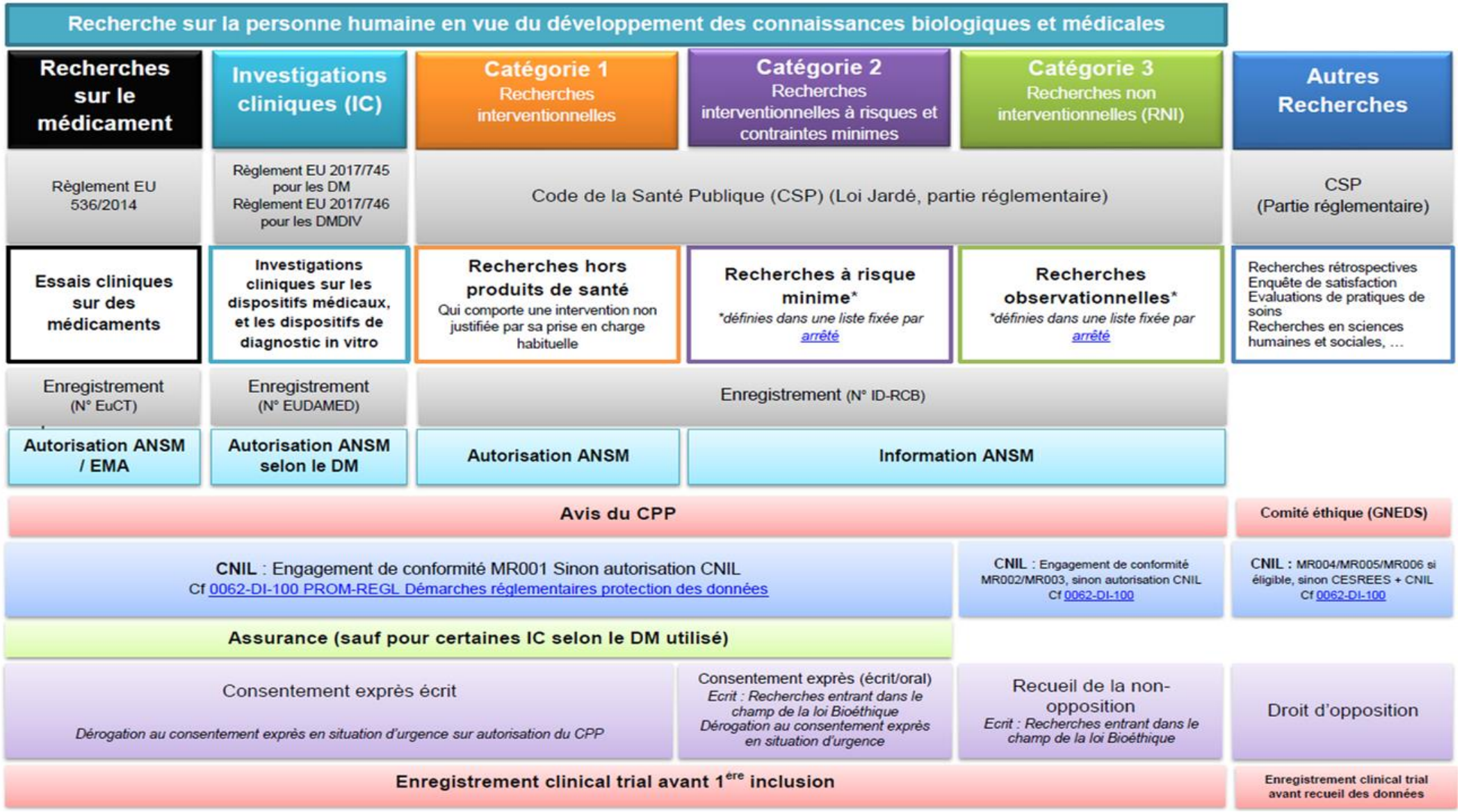
CHU NANTES

Typologies des recherches

Recherches hors loi Jardé (HLJ)

- Avis d’éthique facultatif mais recommandé pour pouvoir publier dans certaines revues
- CNIL obligatoire

Typologies des recherches



Typologies des recherches

Recherches sur le médicament	Investigations cliniques	Catégorie 1 Recherches interventionnelles	Catégorie 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimes	Catégorie 3 Recherches non interventionnelles (RNI)	Autres Recherches
Notification des violations					
Investigateur : notification SAE/AE, faits nouveaux					
Promoteur : 1. Déclaration ANSM des EIGI (SUSARs), et SAE/AE 2. Déclaration CPP des faits nouveaux 3. ARS faits nouveaux chez les volontaires sains 4. RAS/DSUR annuel pour ANSM+CPP			Investigateur : 1. Notification des EvIG dans le circuit habituel des vigilances du soin 2. Notification au promoteur des EvIG/EvI d'intérêt ciblés par le protocole (en cas de critères de tolérance du protocole)		
Rapport final (sous 1 an)					

Durée de conservation des documents

- Recherches portant sur des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : 15 ans
- Recherches portant sur des dispositifs médicaux incorporant une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament dérivé du sang : 40 ans
- Recherches portant sur des médicaments soumises dans le cadre du Règlement Européen EU 536/2014 : 25 ans
- Recherches portant sur des médicaments soumises dans le cadre de la loi Jardé : 15 ans
- Recherches portant sur des produits cosmétiques : 10 ans
- Recherches portant sur des produits sanguins labiles, des organes, des tissus d'origine humaine ou animale, ou des préparations de thérapie cellulaire : 30 ans
- Recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique : 15 ans

CHU NANTES

SOMMAIRE

- Typologies des recherches
- Instances et autorités
- Parties prenantes d’une recherche
- Information et consentement
- Aspects règlementaires
- Contenu d’un protocole

CHU NANTES

Instances et autorités

EMA = Agence européenne des médicaments
= European Medicines Agency

Principale mission = Favoriser l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des **médicaments**, au profit de la santé publique et animale dans l'UE.

L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché (AMM) des **médicaments** (procédure centralisée).

Centralise les demandes d'autorisation d'essais cliniques avec médicament de toute l'Europe, en lien avec les Agences nationales (depuis fin janvier 2021).

CHU NANTES

Instances et autorités

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé

Deux missions centrales :

• Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients,

• Garantir la **sécurité des produits de santé** tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

Sa compétence s'applique à **tous les produits de santé destinés à l'homme** :

• Médicaments et matières premières,

• Dispositifs médicaux,

• Produits biologiques (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire, produits thérapeutiques annexes),

• Produits cosmétiques, produits de tatouage.

Instances et autorités

CPP = Comité de Protection des Personnes (1)

L'article L.1121-4 du Code de la Santé Publique (CSP) précise que **les recherches (interventionnelles ou non) ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes.**

39 CPP en France.

Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (**CNRIPH**) : rôle de formation des membres, de coordination, d'harmonisation et d'évaluation des pratiques des CPP.

Tirage au sort : demande d'avis adressée via l'application SI RIPH.
A réaliser uniquement lorsque le dossier est complètement finalisé car il doit être adressé sans délai.
Pour les essais avec médicament, le dépôt se fait via la plateforme européenne (CTIS) qui bascule sur le SI RIPH.

CHU NANTES

Instances et autorités

CPP = Comité de Protection des Personnes (2)

Mission = Rendre un avis sur les conditions de validité de la recherche impliquant la personne humaine au regard de :

- La protection des personnes,

- Les garanties des droits des personnes : modalités de recrutement, adéquation, exhaustivité et intelligibilité de l'information, procédure d'obtention du consentement, délai de réflexion, période d'exclusion, indemnisations,

- Sa pertinence, la **balance bénéfice-risque,**

- La qualification des investigateurs et l'adéquation entre moyens et objectifs,

- Le respect de la loi informatique et libertés (modalités et sécurité du traitement des données). Le CPP peut saisir le CESREES.

Doit donner son avis pour toutes les modifications du protocole.

Les comités sont également sollicités en cas de constitution d'une collection d'échantillons biologiques.

Instances et autorités

CPP = Comité de Protection des Personnes (3)

28 membres répartis en 2 collèges :

- Un collège compétent sur les aspects scientifiques et médicaux :
  - 8 personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche impliquant la personne humaine, dont au moins 4 médecins et 2 personnes qualifiées pour leur compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie,
  - 2 médecins généralistes,
  - 2 pharmaciens hospitaliers,
  - 2 auxiliaires médicaux (infirmier ou autre).

- Un collège compétent sur les aspects juridiques, éthiques et apportant le regard de la société civile :
  - 2 personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions d'éthique,
  - 4 personnes qualifiées en raison de leur compétence en science humaines et sociales ou de leur expérience dans le domaine de l'action sociale (psychologue, travailleur social, …),
  - 4 personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique,
  - 4 représentants des associations agréées.

  +/- experts en fonction des dossiers (Ex. : Pédiatre).

  Au moins un membre qualifié en matière de protection des données.

Instances et autorités

GNEDS = Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé

Le GNEDS a été créé pour répondre aux besoins qui se manifestent à propos de l'éthique dans le domaine de la santé.

Ses missions relèvent de plusieurs ordres dont celle d'analyser du point de vue de l'éthique, les protocoles de recherche ne relevant pas de la compétence du comité de protection des personnes (CPP).

Il comprend des représentants de différents métiers et diverses compétences :

- Médecins (biologiste, pédiatre, urgentiste …)
- Pharmacien,
- Cadres infirmiers,
- Infirmière puéricultrice,
- Représentant de la direction du CHU,
- Psychologue clinicienne,
- Philosophe,
- Juriste,
- Représentant des usagers.

Le groupe peut faire appel à des intervenants extérieurs, en fonction de leur compétence.

A noter qu'il existe de multiples comités d'éthique autres (sociétés savantes, Inserm, Université…).

Instances et autorités

Instances impliquées dans la protection des données

• Health Data Hub (ex INDS = Institut National des Données de Santé)

• CESREES = *Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé*

• CNIL = *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (autorité administrative indépendante chargée de veiller à la protection des données personnelles)

• Parlement européen et RGPD *Règlement Général sur la Protection des Données* (2016/679 du 27/04/2016 applicable au 25/05/2018)

SOMMAIRE

- Typologies des recherches
- Instances et autorités
- Parties prenantes d’une recherche
- Information et consentement
- Aspects règlementaires
- Contenu d’un protocole

CHU NANTES

Parties prenantes d'une recherche

Public

(CHU, association médecins, groupement, institutions nationales (INSERM, ANRS…..))

Objectifs :

- Les médecins à l'origine des projets veulent tester la véracité ou non d'une hypothèse.
- Publication dans des revues scientifiques.

Privé

(Industries pharmaceutiques / biomédicales (médicament, dispositif médical,….))

Objectifs :

- Commercialiser de nouveaux traitements.
- Permettre l'accès aux soins de haute technologie.
- Pour les industriels du secteur pharmaceutique ou biomédical, la recherche menée dans les établissements de soins est un élément stratégique de leur développement.

CHU NANTES

Parties prenantes d'une recherche

Promoteur (1)

Personne physique ou morale qui est responsable d'une recherche, en assure la gestion et vérifie le financement de l'étude

- souscrit une assurance (le cas échéant),
- enregistre dans la base EudraCT/CTIS (si médicament) ou ID RCB,
- soumet au CPP,
- envoie une demande d'autorisation à l'Autorité,
- informe le(les) directeur(s) d'établissement,
- informe la (les) pharmacie(s) à usage interne,
- demande l'engagement de l'investigateur (contrat),
- effectue une visite de mise en place de l'étude,
- déclare les EIGI (SUSAR) et établit un rapport annuel de sécurité,
- assure la qualité (monitoring),
- si amendement, soumet aux autorités de tutelle,
- effectue la visite de clôture : en informe CPP et Autorité,
- rédige/supervise le rapport final de l'étude,
- vérifie l'archivage.

CHU NANTES

Parties prenantes d'une recherche

Promoteur (2)

Recherches multicentriques européennes

1 seul promoteur dans un État de l'UE.

Délégation de certaines responsabilités à un correspondant dans chaque état de la CEE participant à l'essai = délégation de certaines missions de promotion pour la gestion locale (CPP, autorité compétente de l'État),

1 investigateur coordonnateur par État.

Parties prenantes d'une recherche

Investigateur (1)

Personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique (dirige et surveille la réalisation de la recherche sur son centre) : le plus souvent un médecin

- Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) catégorie 1 : ne peuvent s'effectuer que sous la direction et la responsabilité d'un médecin.
- Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) concernant le domaine **de l'odontologie** ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance **d'un chirurgien-dentiste ou d'une médecin justifiant d'une expérience appropriée**.
- RIPH concernant le domaine **de la maïeutique** ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un médecin ou **d'une sage-femme**.
- RIRCM concernant **des soins infirmiers** ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance **d'un infirmier** ou d'un médecin.
- **RIRCM qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête et RNI** peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance **d'une personne qualifiée**.

CHU NANTES

Parties prenantes d'une recherche

Investigateur (2)

- Choisi par le promoteur (BPC) mais cas particulier des recherches institutionnelles

- Cas particulier des études multicentriques :

  investigateur coordonnateur et investigateurs associés

  1 responsable par centre = **investigateur principal** qui assigne des missions aux membres de l'équipe d'investigateurs d'une manière qui ne compromet ni la sécurité des participants ni la fiabilité et la robustesse des données obtenues sur le site.

↳Tableau des délégations

Missions :
S'assure du recrutement des patients,
Informe le patient (ou la/les personnes responsables) et demande la signature d'un/des consentement(s),
Suit les patients et recueille les données selon les termes du protocole,
Informe le promoteur en cas d'EI grave,
S'assure de la bonne documentation de l'étude : classeur investigateur,
Rédige/supervise le rapport final de l'étude (études institutionnelles).

CHU NANTES

Les métiers de la recherche - Promotion

Chef de projets (CP)	• Assistance pour monter un projet, coordonner les travaux des différents métiers et partenaires impliqués, rechercher un financement, soumettre aux autorités de tutelle, mettre en place et suivre l'étude, s'assurer de sa qualité
Attaché de recherche moniteur (ARC de monitoring)	• Monitoring sur sites, suivi des centres, assurance qualité de l'investigation
Data-manager	• Développement de bases de données, e-CRF, création de plans de contrôle des données, extraction et mise en forme de fichiers destinés aux biostatisticiens
Méthodologiste & biostatisticien	• Soutien méthodologique et analyses statistiques
Vigilant	• Surveillance de la sécurité des essais (EI, EIG, SUSAR …)

CHU NANTES

Les métiers de la recherche - Investigation

Coordinateur d'essai clinique (CEC)	• Assistance aux coordonnateurs d'études dans le montage de projets (aspects logistiques, faisabilité), coordination, animation d'équipe d'investigation
Technicien d'étude clinique (TEC) – Infirmier(e) de recherche clinique (IRC)	• Assistance au suivi des patients inclus, saisie des données dans les CRFs

CHU NANTES

SOMMAIRE

- Typologies des recherches
- Instances et autorités
- Parties prenantes d’une recherche
- Information et consentement
- Aspects règlementaires
- Contenu d’un protocole

CHU NANTES

Information et consentement

Information et recueil du consentement (1) : obligatoire

- RI (Catégorie 1) :
  - Consentement libre et éclairé recueilli **par écrit,**
  - Lorsque la personne concernée est dans l'incapacité d'exprimer son consentement, celui-ci peut-être attesté par la personne de confiance, par un membre de la famille **ou, à défaut, par un proche** (indépendants de l'investigateur et du promoteur) sous réserve que cela soit prévu au protocole.

- RIRCM (Catégorie 2) :
  - Consentement libre, éclairé et exprès **(écrit ou oral)**

- RNI (Catégorie 3) :
  - Non-opposition (orale)

- Retrait de consentement :

En cas de retrait de consentement, cela n'a aucune incidence sur l'utilisation des données obtenues avant le retrait du consentement (conservation des données) mais aucune donnée nouvelle ne peut être recueillie.

CHU NANTES

Information et consentement

Information et recueil du consentement (2)

Contenu de l'information : Information loyale sur :

- Les objectifs et la durée de la recherche,
- La méthodologie, un tirage au sort, les groupes comparés,
- Les bénéfices escomptés, les contraintes, les risques prévisibles,
- Les alternatives et modalités thérapeutiques,
- Les modalités de prise en charge en fin d'étude,
- Le droit d'accès aux résultats,
- La période d'exclusion, l'indemnisation,
- L'inscription au fichier national le cas échéant (selon L.1121-16),
- Le droit de sortir de l'étude,
- La sécurisation des données issues de la prise en charge,
- Les droits d'accès et de rectification/suppression de ces données,
- L'avis du CPP, attestation d'assurance, RGPD/CNIL.

CHU NANTES

Information et consentement

Information et recueil du consentement (3)

- **Situations d'urgence :**

  En cas de recherches à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne concernée, le protocole peut prévoir :

  - Que le consentement de cette personne n'est pas recherché,
  - Que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou de la personne de confiance s'ils sont présents.

  La personne concernée ou, le cas échéant, les membres de sa famille ou la personne de confiance sont informés dès que possible et leur consentement leur est demandé pour la poursuite éventuelle de la recherche = **consentement de poursuite.**

- **Cas particuliers des majeurs protégés :** majeur sous tutelle ou curatelle exige consentement du représentant légal +/- organe de tutelle (conseil de famille, juge des tutelles).

  Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être incluse.

- **Cas particulier des mineurs :** consentement de l'enfant et des 2 parents ou du représentant légal

CHU NANTES

SOMMAIRE

- Typologies des recherches
- Instances et autorités
- Parties prenantes d’une recherche
- Information et consentement
- Aspects règlementaires
- Contenu d’un protocole

CHU NANTES

Attention à ne pas confondre Règlementations de la recherche clinique / Loi Jardé / BPC et protection des données / RGPD

Quelque soit le travail de recherche, clinique ou non, le RGPD s'impose :

- Si les données traitées sont totalement anonymisées : hors du champ RGPD
- Si les données sont codées :
  - Conformes aux Méthodologies de Référence (MR) = guides de bonnes pratiques fondés sur analyse des risques : Procédure simplifiée,
  - Si non conformes aux MR (données d'identité, données sensibles, rapprochements de bases) : Autorisation CNIL.

Dans tous les cas : **Information patient nécessaire**

Manipuler des données de santé n'est jamais anodin :

- Il faut s'interroger sur les risques (identification personnes, pertes, modifications, consultations, incidence sur vie privée),
- Il faut sécuriser (serveurs protégés, sauvegardes, mots de passe, etc).

Attention aux bases type Google form : Privilégier les solutions sécurisées (Wepi, Epiconcept, Ennov).

CHU NANTES

Comment coder ou anonymiser des données de santé ?

Le simple fait d'associer des initiales, une date de naissance et une pathologie peut potentiellement permettre de revenir au dossier patient.

- **Anonymat : Exige de supprimer toute référence au patient.**
  Pas d'initiales, pas de numéro renvoyant à un dossier médical, pas de date de naissance, pas de dates de consultations ou d'interventions (uniquement des délais en regard d'un J0), aucune information qui permettrait de remonter au patient.

- **Codage :** Initiales limitées (1ère lettre du nom et 1ère lettre du prénom), la date de naissance ne comprend pas le jour et si possible pas le mois, les compte-rendus de biologie, les imageries sont rendus anonymes.

CHU NANTES

Démarches règlementaires

RGPD - EXIGENCES DES MR

- Traitement de données **directement** identifiantes (nom, prénom, NIR, coordonnées)
- Traitement de données depuis des bases médico-administratives (SNDS)
- (Ré)identification des personnes par leurs caractéristiques génétiques
- Appariement de données d'un même individu issues de plusieurs centres

- Données codées, pertinentes par rapport à l'objectif de l'étude
- Possibilité de liste nominative si séparée du CRF, transitoire et justifiée
- Information/consentement **individuels**, à chaque étude
- Sécurisation des données (pas de transfert hors CHU via moyens non sécurisés, de conservation de données sur clé USB, disques durs, de fichier Excel non protégé, défaut de sauvegarde…)
- Si sous-traitance, clauses spécifiques de protection des données dans contrat
- Données des professionnels à sécuriser
- Transferts hors UE : vérification du niveau de sécurité
- Pas d'identification possible (directe ou indirecte) des participants lors de la publication
- Destinataires des données limités aux intervenants de la recherche
- Durée de conservation : 2 ans après dernière publication / ou après rapport final
  Puis archivage : selon durée réglementaire

CHU NANTES

Aspects réglementaires

Affiliation à un régime de sécurité sociale

Les personnes non affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime peuvent participer à des RNI.

A titre dérogatoire, le CPP peut autoriser une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime à participer à une RI ou RIRCM. Cette autorisation est motivée et doit se fonder sur l'une des conditions suivantes :

1° L'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru,

2° Ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique. Dans ce cas, les risques et les contraintes de la recherche doivent être minimes.

Aspects réglementaires

Assurance

Le promoteur doit souscrire une assurance responsabilité civile pour les RI et RIRCM (Catégories 1 et 2)

Autorisation de lieux de recherches

Une autorisation de lieux de recherche est nécessaire lorsqu'il s'agit de **RI (Catégorie 1) :**

- Réalisées en dehors d'un lieu de soins,
    - ainsi que dans les services hospitaliers lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité (Ex. études de 1ère administration à l'Homme),
    - ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence (Ex. études sur volontaires sains).

Autorisation accordée après enquête de l'ARS pour une durée de 7 ans ou 3 ans si des essais cliniques de 1ère administration à l'Homme doivent être réalisés dans le lieu concerné.

CHU NANTES

Aspects réglementaires

Fichier national des personnes qui se prêtent à des RIPH

• **Pour les RI portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1** (= produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et produits à finalité cosmétique sous contrôle de l'ANSM), un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique.

• Le comité de protection des personnes peut décider dans d'autres cas, compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche impliquant la personne humaine, que les personnes qui y participent doivent être également inscrites dans ce fichier.

Aspects réglementaires

Prise en charge des produits expérimentaux

Pendant la durée de la RI (Catégorie 1), le promoteur fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, les dispositifs médicaux utilisés pour les administrer, ainsi que, pour les recherches portant sur des produits autres que les médicaments, les produits faisant l'objet de la recherche.

Aspects réglementaires

Vigilance (1)

Définitions de vigilance :

• Événement indésirable (EvI = Adverse Event = AEv) : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une RIPH que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

• Effet indésirable (EI = Adverse effect = AE) : manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une RIPH, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

• Evénement => « Effet » introduit un lien de causalité.

• EIG/SUSAR : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité (RCP, BI..).

• Fait nouveau : « Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. […] ».

Aspects réglementaires

Vigilance (2)

La GRAVITE est un critère, une graduation selon 5 critères :

Est grave un Effet/événement indésirable qui entraîne

- Décès
- Mise en jeu du pronostic vital
- Hospitalisation (ou prolongation)
- Incapacité, handicap ou malformation congénitale
- Effet jugé médicalement significatif

Notifications de l'investigateur au promoteur :

Sans délai à compter du jour où il en a connaissance,

Déclarations du promoteur à l'ANSM et/ou au CPP +/- ARS :

Entre « sans délai » et 15 jours selon le type d'étude et d'événement.

Rapports annuels de sécurité = RAS (DSUR)

CHU NANTES

Aspects réglementaires

Fin de recherche

• Rapport final et résumé du rapport final :

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, **un rapport final doit être rédigé pour l'ensemble des RIPH** et doit être tenu à disposition de l'ANSM ou de l'EMA.

Le promoteur transmet le résumé du rapport final à l'ANSM ou l'EMA et au CPP.

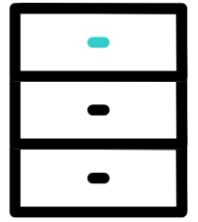
• **Communication des résultats dans la base de données de l'union (portail EMA) :**

Conformément au règlement européen (RI portant sur un médicament), quels que soient les résultats d'un essai clinique, dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique dans tous les États membres concernés, le promoteur transmet un résumé des résultats de l'essai clinique à la base de données de l'Union.

Toutefois, si, pour des raisons scientifiques détaillées dans le protocole, il est impossible de transmettre un résumé des résultats dans un délai d'un an, ce résumé est communiqué dès qu'il est disponible. Dans ce cas, le protocole précisera la date de transmission des résultats accompagnée d'une justification.

Cette clause est notée par défaut dans les trames de protocole.

Aspects réglementaires



Archivage

• Tous les documents de l'étude doivent être archivés pendant **15 ans** (30 ans si thérapie cellulaire, 40 ans si produit dérivé du sang, …)

• **25 ans** et plus dans le règlement européen de 2014 :

- Protocole
- Classeur(s) investigateur(s)
- Consentements des patients
- CRF

Pour le promoteur : archivage du TMF (Trial Master File)

• En cas d'étude multicentrique, le promoteur conserve l'original des CRF, chaque investigateur conserve une copie de ses CRF.

SOMMAIRE

- Typologies des recherches
- Instances et autorités
- Parties prenantes d’une recherche
- Information et consentement
- Aspects règlementaires
- Contenu d’un protocole

CHU NANTES

Contenu d’un protocole

TITRE = Cadre de l’étude

- La bonne question est celle qui mène simplement et directement au protocole.
- Le protocole répond à une question et une seule en terme de démonstration.
- La question doit être unique.
- La question doit être pertinente.

Contenu d'un protocole

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

- Positionnement de la recherche
  - *Quel est le but de l'étude ?*
  - *Quelle est la pertinence de l'étude ?*
  - *L'état général de la question est-il évoqué de manière précise (bases scientifiques) ?*
  - *La question posée est-elle sans réponse à ce jour ?*
  - *Quelles sont les perspectives attendues ? Quelles pourront être les progrès apportés par l'étude dans la prise en charge de telle ou telle pathologie ?*
- Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche
  - *Individuel: contraintes physiques, liés au traitement, à la maladie, au protocole, contraintes psychologiques, ...,*
  - *Collectif*
- Description et justification du schéma thérapeutique

Contenu d'un protocole

OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

- Objectif et critère d'évaluation principal
- Objectifs et critères d'évaluation secondaires
- Objectif et critères d'évaluation des études ancillaires

DESIGN DE LA RECHERCHE

- Méthodologie générale de la recherche
- Schéma de l'étude

POPULATION ÉTUDIÉE

- Description de la population
- Critères de pré-inclusion
- Critères d'inclusion
- Critères d'exclusion

PRODUIT(S) A L'ETUDE

CHU NANTES

Contenu d’un protocole

DÉROULEMENT DE L’ÉTUDE

- Techniques d’études et d’analyses
- Calendrier de l’étude
- Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical
- Règles d'arrêt de la participation d’une personne

Contenu d'un protocole

DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

- RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES DE L'ÉTUDE
  - *Modalités de recueil et traitement des données (recueil, codage)*
- STATISTIQUES
  - *Justification du nombre de sujets nécessaires*
  - *Stratégie d'analyse des données*
  - *Tests statistiques utilisées*
  - *Principes de prise en compte des observations (intention de traiter, per protocole, remplacement de certaines sorties d'étude, gestion des données manquantes…)*
  - *Choix des risques alpha*
  - *Critère de jugement principal*
  - *Critères de jugement secondaires*
  - *Lieu et responsable des analyses*
  - *Logiciels*

CHU NANTES

Contenu d’un protocole

PHARMACOVIGILANCE ET GESTION DES EI

- Définitions
  - *Attendus / inattendus (EIGI = SUSARs)*
  - *Faits nouveaux de sécurité*
  - *Causalité au produit /au protocole : de l’avis de l’investigateur et du promoteur*
- Paramètres d'évaluation de la sécurité (si applicable)
- Liste des EI attendus
- Gestion des événements indésirables
  - *Investigateur → promoteur → Autorités + base*
  - *Rapport annuel de sécurité (promoteur)*
- Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables

CHU NANTES

Contenu d’un protocole

ASPECTS ADMINISTRATIFS ET RÉGLEMENTAIRES

- Droit d'accès aux données et documents source
- Monitoring de l’essai
- Inspection / Audit
- Considérations éthiques
- Déclaration aux autorités compétentes
- Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales
- Financement et assurance
- Règles relatives à la publication
- Devenir des échantillons biologiques

CHU NANTES

Textes de référence et adresses utiles

- Déclaration d'Helsinki
- Loi n°2004-800 du 6/08/2004 sur la bioéthique
- Règlement européen 536/2014 du 16/04/2014 pour les médicaments
- Règlement européen 2017/745 pour les DM
- Loi 2012-300 du 5/03/2012 : relative aux recherches impliquant la personne humaine = Loi Jardé et décrets d'application 2016-1537 du 16 novembre 2016 et suivants
- BPC dernière édition du 24/11/06 (Bonnes pratiques Cliniques)
- ICH (International Conference on Harmonisation)
- Règlement Européen n°2016/679 du 27/04/2016 relatif à la protection des personnes et de leurs données & Loi 78-17 du 6/01/78 modifiée & méthodologies de référence

CHU NANTES

Textes de référence et adresses utiles

- ICH (International Conference on Harmonisation) : www.ich.org
- EMA : www.ema.europa.eu
- ANSM : www.ansm.sante.fr
- CNIL : www.cnil.fr
- Pour accéder aux textes législatifs et règlementaires (dont le CSP) :
- www.legifrance.gouv.fr
- Ministère des Affaires sociales et de la Santé : www.social-sante.gouv.fr

CHU NANTES

Merci de votre attention

Des questions ?