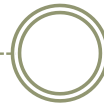




ELABORATION D'UN PROJET DE RECHERCHE



Virginie NERICH

MCU-PH

v1nerich@chu-besancon.fr

PLAN



- De la réglementation
 - Évolutions législatives et réglementaires
 - Instances réglementaires
 - Démarches réglementaires

- À la pratique
 - Conception d'une nouvelle recherche

EVOLUT° LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES



- Règlement européen
- Loi Jardé
- Loi de modernisation de notre système de santé
- Code la Santé Publique

REGLEMENT EUROPEEN



RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 16 avril 2014

relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

- Champ d'application
 - Tous les R interventionnelles conduits dans l'UE
 - Nationales ou internationales
 - Sur médicaments (dont MTI)

LOI JARDE



LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine

NOR: SASX0901817L

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2012/3/5/SASX0901817L/jo/texte>

Alias: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2012/3/5/2012-300/jo/texte>

Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine

NOR: AFSP1608692R

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/ordonnance/2016/6/16/AFSP1608692R/jo/texte>

Alias: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/ordonnance/2016/6/16/2016-800/jo/texte>

Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine

NOR: AFSP1621392D

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSP1621392D/jo/texte>

Alias: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/2016-1537/jo/texte>

Date de publication : 17 Novembre 2016 // Date d'application : 18 Novembre 2016

→ Modifie la terminologie, la qualification et les démarches réglementaires des RIPH

LOI JARDE – Article L. 1121-1



- Précise les catégories de RIPH

Catégorie 1
Recherches interventionnelles

Catégorie 2
Recherches interventionnelles à risques et
contraintes minimales

Catégorie 3
Recherches non interventionnelles

« nouveau »

LOI JARDE – Article L. 1121-1

Catégorie 1 Recherches interventionnelles

- R interventionnelles qui comportent une intervent^o sur la personne non justifiée par sa pec habituelle
 - Ex R biomédicales (Loi Huriot-Sérusclat du 9 Août 2004)
 - C.-à-d.
 - R non dénuées de risques pour la personne
- Champ
 - Mdts (jsq 10/18) – Autres PS (article L. 5311-1 du CSP) – Hors PS
- Obligation
 - Autorisation de l'ANSM + avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP) + CNIL (MR-001)

LOI JARDE – Article L. 1121-1

Catégorie 2

Recherches interventionnelles à risques et
contraintes minimales

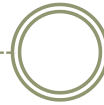
- R interventionnelles qui ne portent pas sur des mdts et ne comportent que des risques et des contraintes minimales (liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du DG de l'ANSM)
 - Ex R en soin courant
 - Peuvent comporter
 - Utilisat° de PS mais dans condit° habituelles d'utilisat°
 - Actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive, etc)
- Obligation
 - Informer ANSM (autorisation non requise) + avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP) + CNIL (MR-001)



- Attribut° de façon aléatoire d'acte(s), ou de stratégies diagnosti_q ou médicales ou d'intervent° à 1 personne, ou à 1 groupe de personnes
- Administrat° de produits lorsque condit° d'utilisat° de ces produits sont conformes à leur destinat° et condit° d'utilisat° courante
- Administrat° de mdts conformément à leur AMM ou à des données probantes et étayées par des publicat° scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers
 - Ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la R
- Réalisat° d'actes qui dans le cadre de la R sont pratiqués de manière de habituelle



- R portant sur des changements de pratiques induits par
 - Nouvelle organisat° et/ou standardisat° des soins
 - Mise en œuvre de recommandat° émanant d'organismes officiels comme HAS, sociétés savantes ou conférences de *consensus* ou d'experts
 - Mise en œuvre de programmes d'améliorat° de l'état de santé de la populat° (éducation, nutrition)
 - Une format° du personnel médical et paramédical à des fins de R, notamment l'apprentissage des praticiens à l'aide d'un simulateur
- Entretiens, questionnaires dont les résultats, conformément au protocole, peuvent conduire à la modificat° de la pec habituelle du participant et ne relevant pas de ce fait de la RNI



- *Prélèvement et collecte de sang répondant à certaines condit°*
- *Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autre que le sang, spécifiquement pour les besoins de la R*
- *Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie*
- *Intervent° et consultat° médicales, de soins infirmiers de rééducat° et/ou médico-techniques conformément au décret n°2004-802 du 29/07/04 relatif aux parties IV et V du CSP et modifiant certaines dispositi° de ce code paru au JO n°183 du 9/08/04*
- *Techniques médicales de traitement de type stimulat° externes*
- *Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales*

LOI JARDE – Article L. 1121-1

Catégorie 3
Recherches non interventionnelles

- R non interventionnelles dans lesquelles tous actes sont pratiqués et produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de D_q, de traitement ou de surveillance
 - Ex R observationnelles (Loi Huriet-Sérusclat du 9 Août 2004)
- Obligation
 - Informer ANSM (autorisation non requise) + avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP) + CNIL (MR-003)

LOI JARDE – Article L. 1121-1

Catégorie 3
Recherches non interventionnelles

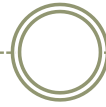
- R observationnelles
 - Entrent nouvellement dans le champ des dispositions législatives et réglementaires encadrant les RIPH
 - Aucun risque, aucune contrainte, tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle
- R prospectives
 - OT, tolérance après AMM, pratiques d'un centre de soins comparé à un autre
 - Données personnelles de santé associées à données complémentaires en épidé-, sociologie, démographie, économie, etc.

LOI JARDE – Article L. 1121-1



- Exclusion de ce cadre
 - R(NI) rétrospective portant sur des données existantes
 - Avec changement de finalité
 - Ex : thèses sur dossiers médicaux
 - Raison : ne portent pas sur personnes mais sur données
 - Relèvent du seul avis de la CNIL (A ou D), qui repose sur un avis préalable du CEREES
 - Pas de promoteur – pas d'avis d'un CPP – pas non opposition
 - *R(NI) sur collections biologiques constituées*

LOI JARDE



- Précise
 - Fonctionnement
 - Comités de Protections des Personnes
 - Répartition aléatoire des dossiers entre les CPP
 - Passage de toutes les RIPH par un CPP
 - Commission nationale des RIPH
 - Règles applicables en matière de vigilance



Titre III : INNOVER POUR GARANTIR LA PÉRENNITÉ DE NOTRE SYSTÈME DE SANTÉ

Chapitre IV : Développer la recherche et l'innovation en santé au service des usagers

Comité d'Expertise pour les Recherches,
les Etudes et les Evaluations dans le
domaine de la Santé

Confie l'évaluation de la
protection des données aux CPP

Révision de la Loi informatique et libertés

Information du participant à une R

Personnes pouvant diriger une R : médecin, chirurgien-dentiste,
sage-femme, infirmier, « personne qualifiée »

Code de la Santé Publique



Code de la santé publique

Version consolidée au 23 mars 2017

Partie législative

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre Ier : Droits des personnes malades et des usagers du système de santé

Chapitre préliminaire : Droits de la personne ([Articles L1110-1 à L1110-13](#))

Chapitre Ier : Information des usagers du système de santé et expression de leur volonté

Section 1 : Principes généraux ([Articles L1111-1 à L1111-9](#))

Section 2 : Expression de la volonté des malades refusant un traitement et des malades en fin de vie ([Articles L1111-11 à L1111-12](#))

Section 3 : Dossier médical partagé et dossier pharmaceutique ([Articles L1111-14 à L1111-24](#))

Section 4 : Conditions de reconnaissance de la force probante des documents comportant des données de santé à caractère personnel créés ou reproduits sous forme numérique et de destruction des documents conservés sous une autre forme que numérique ([Articles L1111-25 à L1111-31](#))

Chapitre II : Personnes accueillies dans les établissements de santé ([Articles L1112-1 à L1112-6](#))

Chapitre III : Responsabilité des établissements à l'égard des biens des personnes accueillies ([Articles L1113-1 à L1113-10](#))

Chapitre IV : Participation des usagers au fonctionnement du système de santé ([Articles L1114-1 à L1114-7](#))

Chapitre V : Dispositions pénales ([Articles L1115-1 à L1115-2](#))

Titre II : Recherches impliquant la personne humaine

Chapitre Ier : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine ([Articles L1121-1 à L1121-17](#))

Chapitre II : Information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine et recueil de son consentement ([Articles L1122-1 à L1122-2](#))

Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente ([Articles L1123-1 à L1123-14](#))

Chapitre IV : Dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments ([Article L1124-1](#))

Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches ([Articles L1125-1 à L1125-4](#))

Chapitre VI : Dispositions pénales ([Articles L1126-1 à L1126-12](#))

INSTANCES REGLEMENTAIRES



Comités de Protections des Personnes

CNIL.

Protéger les données personnelles, accompagner l'innovation, préserver les libertés individuelles

Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes
et les Evaluations dans le domaine de la Santé
(ex Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière
de Recherche dans le domaine de la Santé)



Système National
des Données de Santé



Autorité compétente en charge de la biovigilance



- Autorise les EC en France, compétente pour évaluer la méthodologie des EC hors médicaments
- Compétente en vigilance pour toute RIPH
 - Sauf en biovigilance
- Délivre une autorisation pour toute RIPH C1
 - Délai de réponse : 60 jours
 - Pas de réponse = autorisation
- Doit être informée si RIPH C2 ou C3
 - Résumé + Avis du CPP

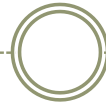


COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES



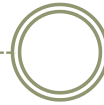
- Seules instances éthiques pour toutes RIPH
- Fédérés dans la Commission Nationale des RIPH
 - Échange avec le promoteur
 - Obligation : promoteur pour toutes RIPH
- Désignation aléatoire du CPP pour tous les dossiers relevant de la compétence d'un CPP (article L. 1123-6 du CSP)
 - Application VRB : <https://vrb.sante.gouv.fr>
- Avis favorable du CPP pour toutes RIPH
 - Délai de réponse : 45 jours // pas de réponse ?

CCTIRS + CNIL



- Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé + Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
 - Vérifient
 - Sécurité, confidentialité, information du traitement des données (fichier informatisé)





- Pouvoirs renforcés
- 2 méthodologies de référence
 - Encadrement des formalités des traitements comprenant des données de santé

JORF n°0189 du 14 août 2016
texte n° 76

Délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (MR-001)

NOR: CNIX1622884X
ELI: Non disponible

JORF n°0189 du 14 août 2016
texte n° 77

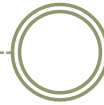
Délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003)

NOR: CNIX1622885X
ELI: Non disponible

- Autorisation ou déclaration



- MR-001 modifiée
 - R nécessitant le recueil du consentement exprès ou écrit, libre et éclairé, du patient (ou représentants légaux)
 - R interventionnelles ou biomédicales, R à risques et contraintes minimales, EC de médicaments et R nécessitant la réalisat° d'un examen des caractéristiques génétiques
 - C1 : écrit – tracé dans DM // C2 : écrit/oral – tracé dans DM
- MR-003
 - R pour lesquelles le patient ne s'oppose pas à participer après avoir été individuellement informé
 - R en soins courants, RNI, EC de médicaments par grappe
 - C3 : information – pas de formalisation particulière



- MR-001 + MR-003
 - Seules les données indirectement identifiantes peuvent être utilisées, à l'exception des données recueillies dans la table de correspondance
 - Information individuelle des patients obligatoire
 - C1 – C2 – C3
 - Voire collective pour C2 – C3
 - Engagement du responsable de traitement à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche



- Responsable du traitement
 - Promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une RIPH, qui en assure la gest°, qui vérifie que son financement est prévu et qui détermine les finalités et les moyens des traitements au sens de la LIL

- Responsable scientifique de la recherche
 - La personne désignée par le responsable de traitement, et agissant sous sa responsabilité, veillant à la sécurité des informations et de leur traitement, ainsi qu'au respect de la finalité de celui-ci
 - Investigateur coordonnateur, méthodologiste, responsable scientifique de la R, etc



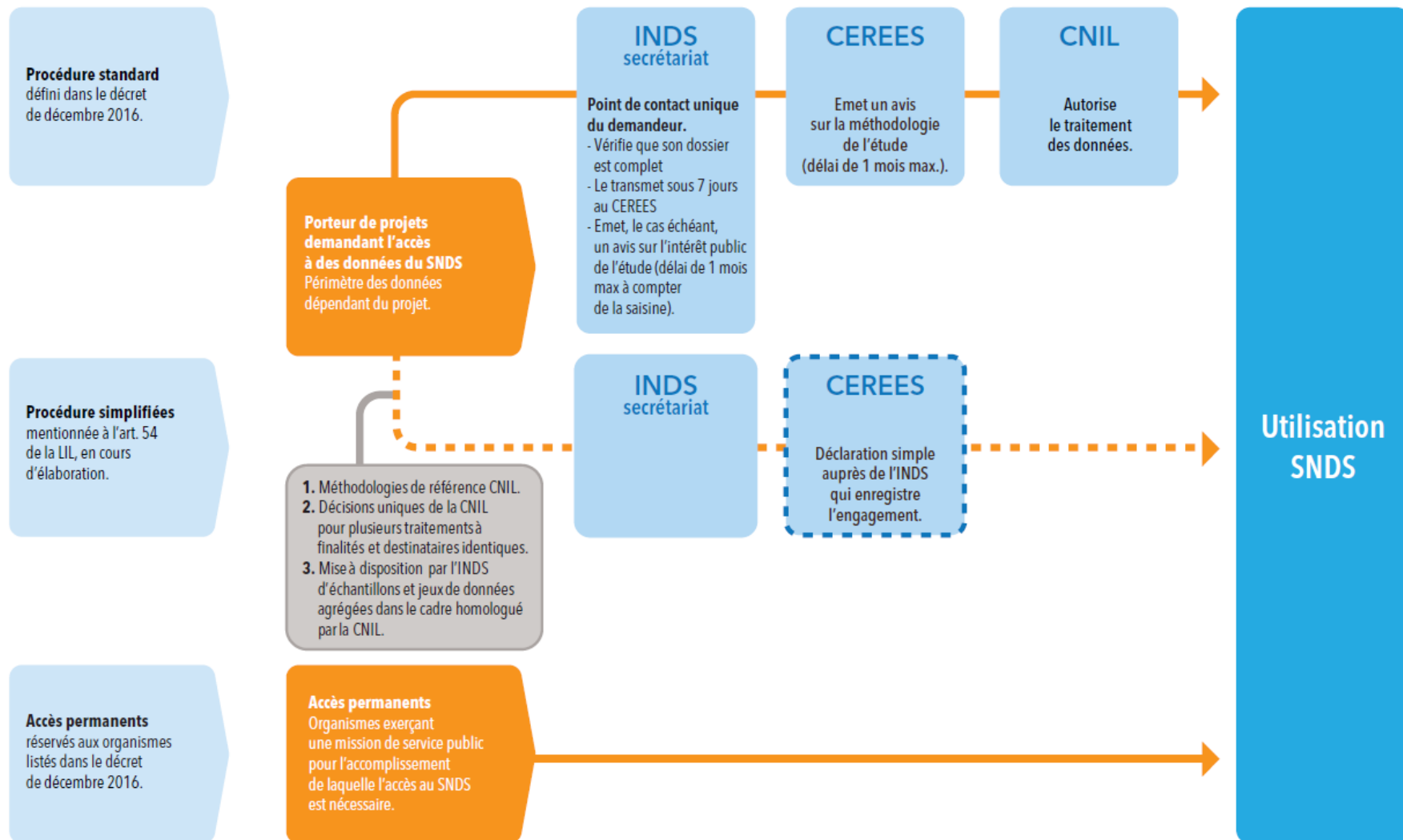
	MR-001	MR-003
Information	Individuelle	Individuelle
Accord	Consentement écrit ou exprès	Non opposition
Recherche	RI	RNI (prospective ou rétrospective)
Hors champ	Recueil de données permettant l'identification de la personne (données directement nominatives, données de base médico-administratives, données génétiques identifiantes)	
Données pouvant être collectées	Identificat°, santé, âge ou ddn, images, origine ethnique, situat° familiale, niveau format°, vie professionnelle, régime affiliation SS (sauf n°), consommato°, tabac, alcool, drogues, habitudes de vie et comportements, mode de vie, vie sexuelle, statut vital, échelle QdV, etc	
Conservation	Jusqu'au rapport final ou publication	
Archivage	15 – 30 ans selon R	
Transfert des données	Dans l'UE : OUI – Hors UE : OUI si sécurité dans règles définies par CNIL	

Système National des Données de Santé



- Géré par CNAMTS
- Chaînage
 - Données de l'AM (base SNIIRAM)
 - Données des hôpitaux (base PMSI)
 - Causes médicales de DC (base du CepiDC de l'INSERM)
 - Données relatives au handicap (en provenance des MDPH – données de la CNSA)
 - Un échantillon de données en provenance des organismes complémentaires

Système National des Données de Santé



DEMARCHES REGLEMENTAIRES



Fonction du projet

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales

Promoteur

Catégorie 1

Recherches interventionnelles

Catégorie 2

Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales

Catégorie 3

Recherches non interventionnelles

Le code Sté Publique jusqu'en oct. 2018 puis Règlement EU

Loi Jardé

Recherche sur des médicaments

(RE : intervention à risque et faible intervention)

Recherches ne portant pas sur des médicaments

(autres produits de santé et hors produits de santé)

Recherches à risque minime ❶

Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation

Recherches observationnelles

Enregistrement (n°EudraCT)

Enregistrement (n°ID-RCB) (site ANSM)

Autorisation ANSM
(ou UE pour le RE)

Autorisation ANSM

Information ANSM (Envoi du résumé et avis du CPP)

Avis du CPP

(Avis éthique de chaque Etat membre pour RE)
Information et Consentement écrit libre et éclairé

Avis du CPP

Information et Consentement écrit libre et éclairé

Avis du CPP

Information et Consentement exprès (écrit ou oral) libre et éclairé ❷ ❸

Avis du CPP

Information et déclaration de non opposition libre et éclairé ❷

CNIL : Engagement de conformité MR001
Ou autorisation/ déclaration CNIL

CNIL : Engagement de conformité MR001
Ou autorisation/déclaration CNIL

CNIL : Engagement de conformité MR003
Ou Engagement de conformité MR001 si consentement
Ou autorisation/déclaration CNIL

Assurance

❶ Définies par arrêté du 18/11/2016

❷ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique

❸ Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence

RE : recherche européenne

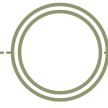


Les recherches portant sur des données existantes avec changement de finalité et des éléments biologiques existants ne font pas parties des recherches sur la personne humaine telles que définies dans ce tableau

Source Inserm

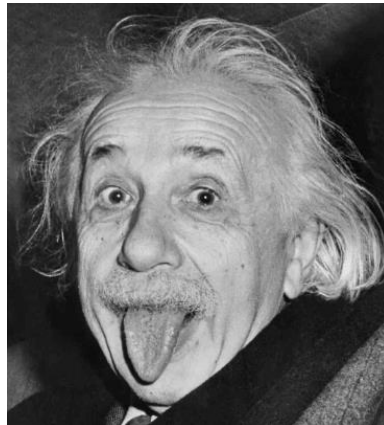
Toutes doivent avoir un N° d'enregistrement ou N° ID-RCB (<https://ictaxercb.ansm.sante.fr/Public/index.php>)

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Comment s'y prendre si recherche interventionnelle ?

Idée(s) scientifique(s)



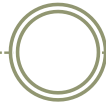
CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Rédaction d'un protocole de recherche et d'un synopsis

Titre	
Numéro EudraCT	
Phase	
Promoteur	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon 2, place Saint-Jacques 25030 BESANCON cedex
Investigateur coordonnateur	
Nombre de centres	
Objectif principal	
Type d'étude	
Nombre de patients	
Produits à l'étude	
Critères de sélection des patients	Critères d'inclusion Critères de non inclusion
Critères d'efficacité	Critère principal Critères secondaires
Durée de l'étude	
Procédures liées à l'étude	<ul style="list-style-type: none">• J0 : visite de sélection Présentation de l'étude Remise de la notice d'information et du formulaire de consentement• Jx : visite d'inclusion Recueil du formulaire de consentement signé Examen clinique Procédure 1• J

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Justification scientifique de la recherche

Dénominat°, descript° du/des mdts/DM expérimentaux

Résumé des résultats des essais cliniques et non cliniques

Résumé des bénéfices et des risques

Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée de traitement

Description de la population à étudier

Références à la littérature scientifique

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



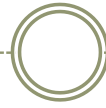
Objectif(s) de la recherche

Objectif principal

Objectif(s) secondaire(s)

Objectifs de toute étude ancillaire

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Conception de la recherche

Critères d'évaluation principaux et secondaires

Descript° de la méthodologie de la R, visites et examens prévus

Descript° des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Descript° du/des mdts/DM expérimentaux

Durée prévue de participation des personnes

Description des règles d'arrêt

Procédures de comptabilité du/des mdts/DM expérimentaux

Insu

Données recueillies dans le cahier d'observation

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Population étudiée

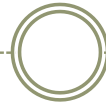
Critères d'inclusion

Critère de non-inclusion

Procédure d'arrêt prématuré de traitement

Procédure d'exclusion de la recherche

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Traitement administré aux personnes qui se prêtent à la R

Descript° du/des traitements nécessaires à la réalisat° de la R

Médicaments et traitements autorisés et interdits

Méthodes de suivi de l'observance au traitement

Conditions de stockage des mdts/DM expérimentaux

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Évaluation de l'efficacité

Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

Méthodes et calendrier

Évaluation de la sécurité

Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

Méthodes et calendrier

Procédures relatives aux EI

Modalités et durée du suivi des personnes

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Statistique

Analyses intermédiaires

Nombre prévu de personnes à inclure avec justificat° statistiq

Degré de signification statistique prévu

Critères statistiques d'arrêt de la recherche

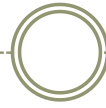
Décrire les modalités de cette analyse

Méthode de pec données manquant^t, inutilisées ou non valides

Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale

Choix des personnes à inclure dans les analyses

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Droit d'accès aux données et documents source

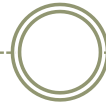
Données et documents sources

Cahier d'observation

Modificat° des données du cahier d'observations

Confidentialité

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Contrôle et assurance de la qualité

Considérations éthiques

Approbation par le CPP et l'ANSM
Information et consentement du sujet

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



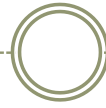
Traitement des données et conservation des documents et
des données relatives à la recherche

Conservation des documents et des données
Droit d'accès des patients

Financement et assurance

Financement + Assurance
Conventions

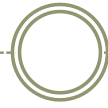
CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Règles relatives à la publication

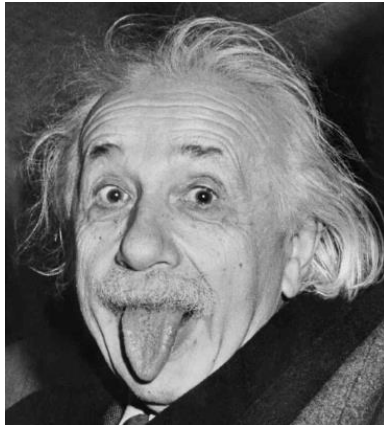
Mission, composition et fonctionnement du
Comité de Surveillance indépendant

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Comment s'y prendre si recherche NON interventionnelle ?

Idée(s) scientifique(s)



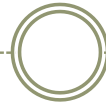
CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Rédaction d'un protocole de recherche et d'un synopsis

Titre	
Numéro d'enregistrement	
Promoteur	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon 2, place Saint-Jacques 25030 BESANCON cedex
Investigateur coordonnateur	
Nombre de centres	
Objectif principal	
Type d'étude	
Nombre de patients	
Critères de sélection des patients	Critères d'inclusion Critères de non inclusion
Critères d'efficacité	Critère principal Critères secondaires
Durée de l'étude	
Procédures liées à l'étude	<ul style="list-style-type: none">• J0 : visite de sélection Présentation de l'étude Remise de la notice d'information et vérification de la non-opposition du patient à participer à la Recherche• Jx : visite

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



État de la question

Objectif de la recherche

Population concernée

Méthode d'observation ou d'investigation retenu

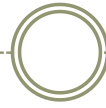
Mode de circulation des données

Durée et modalités d'organisation de la R

Méthode d'analyse des données

Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance

CONCEPT° D'UNE NOUVELLE RECHERCHE



Cahier d'observation

Conseils

Se limiter aux informations nécessaires à l'analyse des résultats

Respecter un ordre logique dans lequel les données sont obtenues au cours du suivi du patient

Structurer les informations à collecter

Être explicite dans la rédaction des questions

Numéroter les pages

Éviter les abréviations, les répétitions, les questions négatives

Ne pas oublier NA ou NSP

Éviter les questions ouvertes, préférer un liste de propositions (dont autre)

Insérer documents

SANS OUBLIER



REPERTOIRE DES ESSAIS CLINIQUES



- Cancer

- Registre des essais cliniques de l'INCa



- Sida et hépatites

- Répertoire des études cliniques de l'ANRS



- Maladies rares



- Base de données « Recherche et essais cliniques » d'Orphanet

- Toutes maladies



- Registre des essais cliniques de l'EMA : *EU clinical trials register*