



Pauline DESMET



Master Ingénierie de la Santé
Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique
Option Recherche Clinique

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master
Année Universitaire 2016-2017

Evolution du cadre législatif et réglementaire en Recherche Clinique,
les impacts organisationnels

Sous la direction de : Madame Emilie DECOUPIGNY

Date de la soutenance : Vendredi 13 octobre 2017

Composition du jury :

- Président de jury : Monsieur le Professeur Alain DUROCHER
- 2^{ème} membre de jury : Madame Emilie DECOUPIGNY
- 3^{ème} membre de jury : Monsieur Thavarak OUK

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42, rue Ambroise Paré 59120 LOOS

Remerciements :

Je tiens à remercier par ces quelques lignes l'ensemble des personnes qui m'ont permis de réaliser ce mémoire ainsi que toutes les personnes qui m'ont soutenue.

Je remercie tout d'abord le **Professeur Alain DUROCHER**, responsable du Master Healthcare Business et Recherche Clinique à la Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS), président de jury de la soutenance de mon mémoire qui aura lieu le 13 octobre 2017.

Je tiens à remercier vivement **Madame Emilie DECOUPIGNY**, chef de projet au sein de l'Unité Intégrée de Recherche Clinique du Centre Oscar Lambret de Lille, directeur de mon mémoire, pour m'avoir encadrée et guidée dans la rédaction de celui-ci, pour sa présence et ses précieux conseils.

Je remercie **Monsieur Thavarak OUK**, praticien hospitalier et membre de la cellule vigilance du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, qui a accepté de faire partie des membres du jury de ma soutenance de mémoire, pour son aide et sa disponibilité.

Je souhaite remercier également **Madame Marie VANSEYMORTIER**, coordinatrice de la cellule promotion et chargée de pharmacovigilance au sein de l'Unité Intégrée de Recherche Clinique (UIRC) du Centre Oscar Lambret, pour m'avoir accueillie, guidée et épaulée durant cette année de contrat de professionnalisation.

Je tiens à remercier également **Madame Alicia PROBST**, chef de projet au sein de l'UIRC, **Madame Sara DIOMANDE** et **Monsieur Julien THERY**, Attachés de Recherche Clinique Promoteurs, **Madame Valentine STEEN**, Attachée de Recherche Clinique Moniteur, **Madame Aurélie THENOT-MARICOURT**, responsable de l'Assurance Qualité, **Madame Julie COURTIAL**, chargée de la pharmacovigilance, **Madame Caroline DECAMPS**, assistante de la Cellule Promotion de l'UIRC, et **Pierre SGARD**, étudiant ILIS en contrat de professionnalisation à l'UIRC pour leurs conseils et leur soutien dans la réalisation de ce mémoire.

Sommaire

Remerciements :	2
Lexique.....	5
Introduction :	7
Partie n°1 – Rationnel : le cadre réglementaire actuel.....	8
I. Définition et historique : Les principes de la Recherche Clinique.....	8
1. Les principes de la Recherche Clinique	8
a) Les étapes de la Recherche Clinique.....	8
b) Les types d'études cliniques	8
c) Les phases de la Recherche clinique.....	10
II. Les bases de la réglementation	11
1. Les origines de la réglementation en Recherche Clinique.....	11
2. La loi Huriet-Sérusclat	13
3. La loi de Santé Publique.....	14
a) Les personnes concernées	15
b) Le rôle du promoteur :	16
c) Le rôle de l'investigateur	16
d) Les autorités réglementaires	17
4. Les déclarations réglementaires nécessaires.....	22
5. La réglementation Européenne	22
Partie n°2 – Les changements induits par la loi Jardé	24
I. Présentation de la loi Jardé.....	24
1. Les nouvelles catégories et dénominations de Recherche.....	24
a) Les catégories.....	25
b) Les intitulés de Recherche	25
2. La vigilance des essais cliniques.....	27
II. Les changements induits par la loi Jardé	28
1. Les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH).....	28
a) Démarches Réglementaires pour les RIPH de type 1, à risque élevé.....	29
b) Démarches réglementaires pour les RIPH de type 2, de risque intermédiaire	31
c) Démarches réglementaires pour les RIPH de type 3, anciennement les études observationnelles	33

2. Les Recherches n'impliquant pas la personne humaine et les collections biologiques	35
a) Les Recherches n'impliquant pas la personne humaine.	35
b) Les collections biologiques.....	36
III. Le règlement européen	36
1. La phase pilote de l'ANSM	36
2. Application du règlement européen	37
Partie n°3 – Discussion : Application et changements en Recherche Clinique.....	39
I. Application en Recherche Clinique	39
1. La loi Jardé.....	39
a) Application sur les essais	39
b) Application par les organismes réglementaires :.....	40
II. Le règlement européen	46
1. Organisation d'une soumission de projet.....	46
a) Soumission du projet :.....	46
b) Analyse et réponse au projet.....	47
2. Mise en place du règlement.....	47
Partie n°4 : Cas concrets	51
I. L'étude TEP-CURIE	51
II. L'étude QUALIPRO	56
Conclusion	59
Bibliographie :	61
Annexes	67
Annexe I - Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des RIRCM.....	67
Annexe II – Exemple de budgets assurance	72
Annexe III – Règlement européen, aspects relevant de la partie I	73
Annexe IV – Règlement européen, aspects relevant de la partie II	75
Annexe V - Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM	76
Annexe VI – Nouveautés concernant la vigilance.....	77

Lexique

ABID : Avec Bénéfice Individuel Direct – désigne les recherches ayant un bénéfice direct pour la personne se prêtant à la recherche

ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en Matière de Recherche dans le domaine de Santé CNIL

CEREEES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé

COL : Centre Oscar Lambret

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

DGOS : Direction Général de l'Offre des Soins

DM : Dispositif Médical

EUDRACT : base européenne d'enregistrement des essais cliniques portant sur un médicament expérimental. Cette base de données sert également à fournir à ces essais un numéro du même nom que le promoteur doit transmettre lors de la soumission aux autorités compétentes.

EIG : Événement Indésirable Grave

EIGI : Événement Indésirable Grave Inattendu

HPS : Hors Produit de Santé

Id-RCB : numéro d'enregistrement d'un essai clinique interventionnel (hors essais médicamenteux) et non interventionnel sur la base de données de l'ANSM.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

RBM : Recherche Biomédicale

RCM : Risques et Contraintes Minimales

RE : Règlement Européen

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RIRCM : Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales

RNI : Recherche Non Interventionnelle

SBID : Sans Bénéfice Individuel Direct – désigne les recherches n'ayant pas de bénéfice direct pour la personne participant mais en présentant pour les personnes de la même condition (âge, pathologie etc.)

SUSAR: Suspected Unexpected Serious Adverse Event

Introduction :

La recherche clinique est un domaine particulièrement vaste et complexe, apparue au cours du Vème siècle, mais qui se dévoilera dans les années 1945.

L'objectif global de cette discipline est de comprendre les mécanismes d'action des pathologies mais également d'améliorer la prise en charge des patients dans divers domaines, comme la diabétologie, l'hématologie ou la cancérologie par l'intermédiaire de médicaments, dispositifs médicaux ou encore de soins de support.

Grâce à la recherche clinique, nous assistons à l'émergence de nouvelles thérapies innovantes, pouvant être révolutionnaires pour les patients concernés.

Cependant, aussi indispensable soit elle, la recherche clinique fut le siège de nombreux scandales impliquant différents tests abusifs sur l'être humain. Ce fut le cas lors de la seconde guerre mondiale par les tests effectués sur les prisonniers révélés par le procès de Nuremberg.

Afin d'établir les bases de la recherche clinique et les limites à respecter, un cadre légal et réglementaire semblait indispensable afin d'assurer la protection des personnes participant à un essai thérapeutique.

Malgré cela, il faudra attendre la déclaration d'Helsinki à l'issue de la seconde guerre mondiale puis la loi Huriot-Sérusclat, de 1988 en France, qui donnera lieu à la loi de santé publique, pour voir apparaître l'aspect réglementé de la recherche.

Depuis l'émergence de ce premier cadre, la réglementation des essais cliniques a poursuivi son évolution jusqu'en 2004. Cependant, avec l'accélération des innovations médicales et l'expansion de la recherche clinique dans le monde, il était nécessaire de procéder à la refaçon du règlement Français, mais aussi Européen dans le but d'harmoniser et de faciliter les pratiques.

Afin d'appréhender le cadre réglementaire imposé à la recherche expérimentale, nous allons dans un premier temps aborder les événements ayant conduit à l'émergence d'une réglementation, puis nous allons étudier l'aspect réglementaire autrefois appliqué et ayant conduit au vote de la loi Jardé. Nous verrons par la suite, le contenu de la loi Jardé en détail et le lien existant avec le règlement européen. Puis nous aborderons les changements et impacts organisationnels induits par la nouvelle réglementation pour terminer par un exemple concret d'application de la nouvelle réglementation.

I. Définition et historique : Les principes de la Recherche Clinique

La Recherche clinique est un domaine vaste et complexe, qui a évolué de manière significative au fil des siècles. Afin d'appréhender correctement le sujet de la réglementation, il est nécessaire, dans un premier temps, de s'intéresser à l'histoire et au fonctionnement de la Recherche Clinique en elle-même.

1. Les principes de la Recherche Clinique

a) Les étapes de la Recherche Clinique

La recherche clinique moderne, loin de celle recensée au Ve siècle qui permettait la vivisection sur les prisonniers, se déroule globalement en quatre étapes.

La première consiste à établir une hypothèse scientifique et rédiger le protocole de recherche qui permettra de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse par la méthodologie choisie. Dans un second temps, le protocole rédigé est soumis pour validation et autorisation auprès des autorités compétentes.

L'étude clinique peut ensuite être mise en place et permet l'inclusion des patients dans l'essai.

Pour être inclus, ces patients doivent répondre à certains critères d'éligibilité, clairement stipulés dans le protocole. Le patient doit également être informé des modalités et des risques de l'étude et être en possession de toutes ses facultés mentales avant toute inclusion dans un essai expérimental.

Finalement, à l'issue d'une étude clinique, les données recueillies sont analysées afin de répondre à l'hypothèse scientifique de départ, puis les résultats obtenus sont ensuite publiés. [1]

Ce déroulement est commun à tout type d'étude clinique, quelle soit interventionnelle ou non interventionnelle.

b) Les types d'études cliniques

La Recherche clinique distingue, par la loi de santé publique, deux catégories de Recherches, les études interventionnelles et les études non interventionnelles. Nous

verrons, par la suite, que ces deux catégories ont changé d'intitulé, dans le cadre de la loi Jardé.

Les études cliniques interventionnelles peuvent être de nature industrielle ou institutionnelle. Les essais industriels sont initiés et gérés par des laboratoires pharmaceutiques qui souhaitent tester leur nouvelle molécule, généralement dans le but d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Dans le cadre des études institutionnelles, ce sont les hôpitaux, centre de lutte contre le cancer, associations ou encore les maisons de Recherche Clinique qui sont les promoteurs et gestionnaires des essais. Les études institutionnelles portent, quant à elles, d'avantage sur de nouvelles associations de médicaments ayant déjà une AMM ou bien sur de nouvelles stratégies thérapeutiques, soutenues financièrement par des laboratoires pharmaceutiques, l'INCA etc.

Parmi ces essais, on retrouve la recherche biomédicale :

- les études sur produits de santé (médicaments expérimentaux et dispositifs médicaux)
- les études hors produits de santé (HPS)
- les études de soins courants

Les essais de soins courants (SC) visent à évaluer les pratiques de prise en charge habituelles, hors usage d'un médicament, tout en ayant des modalités de surveillance particulières prévues par un protocole.

Les études non interventionnelles peuvent, quant à elles, être de trois natures différentes :

- Recherche sur Collections Biologiques
- Recherche sur Données Collectées
- Recherche Observationnelle

Les études observationnelles ont pour but de comparer deux stratégies de soins ou de prise en charge afin de les améliorer ou de prouver la plus grande efficacité de l'une d'entre elles. Ces stratégies de soins ou de prise en charge sont réalisées selon les pratiques habituelles des services, sans aucune modification possible.

c) Les phases de la Recherche clinique

La recherche clinique est précédée d'une phase dite pré-clinique, qui permet d'évaluer l'intérêt potentiel de nouvelles molécules pour une pathologie donnée. Les molécules peuvent ainsi être testées in-vitro sur des modèles cellulaires, et chez l'animal pour les premiers tests in-vivo. Une fois la phase pré-clinique terminée et validée, la molécule passe alors par les quatre phases de la Recherche clinique. [2][3][4]

La première phase (phase I) a pour but d'évaluer la toxicité du nouveau médicament chez l'Homme. Elle se déroule généralement sur volontaires sains, rémunérés selon le type d'essai. Seuls les essais menés en oncologie se déroulent chez des patients dès la première phase. Ces essais permettent de déterminer la pharmacocinétique de la molécule (ADME) et d'évaluer la dose maximale tolérée et acceptable chez l'homme.

La seconde phase (phase II) se déroule uniquement chez des patients, et vise à déterminer l'efficacité. Dans la plupart des cas, les patients sont randomisés en deux groupes, l'un reçoit le traitement et l'autre groupe se voit administrer un placebo. Cette phase se situe sur une population limitée et homogène mais permet déjà de déterminer les premières interactions médicamenteuses et de poursuivre l'analyse cinétique de la molécule.

Lors de la troisième phase (phase III), le médicament est, cette fois, testé sur une population plus importante, représentative de la population à laquelle la molécule est destinée. Ce sont des essais comparatifs dont le but est de comparer le nouveau médicament en regard d'un traitement de référence ou d'un placebo le cas échéant. Au cours de cette phase, la balance bénéfique/risque du médicament et l'intérêt thérapeutique de la nouvelle molécule sont évalués.

Il existe également deux sous-catégories à cette troisième phase, en fonction de la commercialisation ou non du médicament :

- Phase IIIa : essais sur les médicaments non commercialisés en vue de l'obtention d'une AMM
- Phase IIIb : essais sur les médicaments commercialisés en vue d'une demande d'extension de son AMM.

A l'issue de cette 3ème phase, les résultats de l'essai peuvent être soumis aux autorités réglementaires en vue d'une Autorisation de Mise sur le Marché, ou de son

extension selon le cas. Ce n'est qu'après l'obtention de l'AMM, que le nouveau médicament entre en phase IV. Ces essais se déroulent alors sur un nombre de patients très important, dans les conditions réelles d'utilisation du médicament. Ainsi, tous les effets reportés par les professionnels de santé sont notifiés au service de pharmacovigilance du laboratoire, ce qui permet de détecter les événements indésirables (EI) rares, non détectés lors des phases précédentes de recherche.

II. Les bases de la réglementation

1. Les origines de la réglementation en Recherche Clinique

Avant la recherche clinique moderne que l'on connaît actuellement, celle-ci n'était ni réglementée ni encadrée. Ceci a donné lieu à de nombreux tests abusifs sur l'Homme.

Le premier cas recensé date de 1791 avec l'expérience de Dr Edward Jenner, médecin anglais qui injecta la variole à un enfant de 8 ans, dans le but d'élaborer un vaccin. Même si ses recherches se sont avérées concluantes, il est indéniable que ce type de pratique de nos jours serait passible d'emprisonnement. [5]

Ce fut également le cas lors de la seconde guerre mondiale où de nombreuses expériences étaient effectuées sur les prisonniers par les nazis. [6]

Finalement, le scandale le plus récent, avant l'émergence de la réglementation, fut celui de « Tuskegee », ayant éclaté en 1970.

Débuté en 1939, cet essai clinique avait pour but d'étudier l'évolution de la syphilis sans traitement chez les afro-américains. Au démarrage de l'essai, aucun traitement n'existait pour traiter cette pathologie. Cependant, la pénicilline fut introduite comme médicament standard contre la syphilis en 1943. L'étude, connue des autorités, continua tout de même pendant plus de 20 ans entraînant de nouvelles contaminations et de nombreux décès parmi les patients inclus. [5]

De nombreux autres scandales ont également éclaté depuis les débuts de la recherche clinique. Malgré l'évolution de son fonctionnement, différents abus ont perpétrés. Il était donc primordial de créer une base réglementaire de référence ainsi qu'un cadre de protection pour les personnes participantes aux essais cliniques.

La première mesure internationale vit le jour 1947, à l'issue de la seconde guerre mondiale, avec le code de Nuremberg, issu du procès éponyme.

Le procès de Nuremberg avait pour but de juger les médecins ayant participé aux expérimentations sur les prisonniers de guerre.

Ce procès a permis de mettre en avant la non existence d'un cadre juridique pour les expérimentations menées sur l'Homme. Le code de Nuremberg fut ainsi rédigé dans le but de réglementer la recherche et de protéger les personnes se prêtant aux tests. Il sera composé de dix principes désormais applicables à toutes recherches expérimentales. [7]

Parmi ces principes, on retrouvera par exemple, l'obligation d'obtenir le consentement du patient, la nécessité d'éviter toute souffrance ou préjudices aux patients et enfin, l'expérimentation doit avoir une réelle finalité et ne pas être conduite au hasard. [7]

Le code de Nuremberg sera le point de départ du cadre juridique de la Recherche Clinique.

En 1964 sera publiée la déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association Médicale Mondiale [8]. Adoptée afin d'établir un cadre éthique autour des participants aux essais cliniques, impliquant que ceux-ci ne pouvaient être inclus contre leur gré. [9]

La déclaration d'Helsinki est constituée de différents principes fondamentaux applicables à tous les types de recherche, de l'étude médicamenteuse à l'étude observationnelle. [8]

En 1987, l'Europe, le Japon et les Etats unis rédigeront conjointement avec l'industrie pharmaceutique les directives à suivre pour les essais portant sur un médicament, sous forme de recommandations. Parmi ces directives, on retrouve les « Good Clinical Practices » ou Bonnes pratiques Cliniques en français. Celles-ci ont pour but de définir précisément les rôles et responsabilités de chaque intervenant dans le cadre d'un essai clinique médicamenteux, et ce pour chaque étape de l'étude. Le texte fut modifié depuis à deux reprises, en 1995 puis dans sa version que l'on retrouve actuellement, en 2006 [10][11]

En France, la loi de santé publique régissant les actes médicaux est en place depuis le 15 février 1902 sans toute fois comporter de paragraphe sur la recherche expérimentale. [12]

Ce n'est qu'en 1988, que la loi Huriet-Sérusclat, apportera un cadre juridique et réglementaire à la Recherche Clinique en France. C'est donc à partir de cette loi que l'on assistera à l'émergence d'un cadre impliquant la protection des personnes participant à une recherche expérimentale ainsi qu'une obligation d'information. [13]

2. La loi Huriet-Sérusclat

La loi Huriet-Sérusclat a permis la mise en application d'une protection obligatoire des personnes se prêtant à une recherche expérimentale.

Cette protection passe, dans un premier temps, par la création de CCPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) [13]. Cela implique le respect de principes éthiques de la recherche vis-à-vis des personnes participantes, mais également l'obligation d'obtenir le consentement éclairé du patient concerné. Le terme consentement éclairé, signifie que le patient doit recevoir toutes les informations nécessaires à la compréhension de l'essai clinique, la balance bénéfice/risque existante, les potentiels effets indésirables etc. Ce dernier doit également pouvoir poser toutes les questions qu'il souhaite et bénéficier d'un délai de réflexion avant de donner son accord.

L'obtention du consentement signé n'est pour autant pas définitif, le patient peut décider à tout instant de retirer sa participation à l'étude et à l'exploitation de ses données déjà collectées. [14]

Ainsi, chaque nouvel essai est soumis à l'avis favorable des CCPRB qui valident ou non la faisabilité de la recherche dans le respect et la protection des personnes impliquées. [15]

Finalement, dans le cadre de cette réglementation, l'essai clinique doit obligatoirement être couvert par une assurance prévue à cet effet, afin de couvrir les risques liés à l'étude. [14]

En outre des obligations concernant le consentement du patient, la Loi Huriet est composée des cinq autres catégories suivantes : [15]

- Les dispositions administratives
- La recherche sans bénéfice individuel (SBID)
- Les sanctions pénales
- Les dispositions diverses
- Les dispositions générales

Les SBID sont des recherches particulières n'apportant pas de Bénéfice Individuel Direct pour le patient. Par ce terme on entend qu'il n'y a pas de bénéfice particulier pour la personne qui se prête à la recherche mais qu'il en existe pour d'autres personnes de la même condition (âge, maladie etc..).

Cependant, si la recherche n'apporte pas de bénéfice pour ces participants, elle ne doit pas non plus être le support de risques sérieux.

En outre, les SBID sont des recherches particulières qui se voient interdire la participation de certaines personnes, comme les prisonniers, les malades n'ayant pas donné leur consentement etc. [16][17]

La loi Huriet-Sérusclat a ainsi imposé un premier cadre réglementaire pour les recherches effectuées sur l'Homme. En 2001, le sénateur Claude Huriet, à l'origine de cette loi dressa un bilan démontrant certaines faiblesses au niveau de l'encadrement de la recherche, et plus particulièrement concernant les CCPPRB. La catégorisation des recherches en SBID ou non semble fastidieuse pour ces organismes et aurait ainsi freiné les autorisations et la mise en pratique de nombreuses recherches. De plus, certaines recherches comme les études épidémiologiques n'appartiennent à aucun cadre de la loi tandis que le recensement des recherches portant sur les cosmétiques est inexistant. [18]

La loi Huriet évoluera à compter de cette période et sera influencée en premier lieu, par l'entrée en vigueur de la première loi portant sur la bioéthique, le 29 juillet 1994. Celle-ci aura pour sujet l'utilisation des éléments et produits du corps humain dans le cadre de la recherche. Cela se poursuivra le 1er juillet 1994 par la loi portant sur le traitement des données nominatives des personnes impliquées au sein d'une recherche.

C'est finalement la directive européenne, relative à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), qui marquera un changement conséquent dans l'autorisation des essais sur médicament à usage humain. En effet, alors que leur avis n'était que consultatif, chaque recherche biomédicale doit désormais obtenir l'autorisation d'un CCPPRB avant de pouvoir débiter. [19]

Par cette directive, le terme de recherche ABID et SBID disparaîtra également de la loi pour laisser place à une analyse de la balance bénéfice/risque pour les personnes participant à l'étude. [17]

A terme, la loi Huriet-Sérusclat sera remplacée par la loi de santé publique, votée le 09 août 2004 par l'Assemblée Nationale et le Sénat. [20]

3. La loi de Santé Publique

La loi de santé publique partie intégrante du code de la santé publique en France a été votée par le parlement le 9 août 2004. Dans le prolongement de la loi Huriet-Sérusclat,

celle-ci définit la recherche clinique comme étant « des Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. » La recherche est également requalifiée de Recherche Biomédicale. [21]

Cette loi a pour but d'améliorer les dispositions déjà mise en place par la loi Huriet, par la modification du cadre de protection des personnes, et la définition précise des types de recherche et du rôle de chacun.

Les Modifications de la loi de santé publique

a) Les personnes concernées

La recherche biomédicale est réglementée au chapitre II de la loi de santé publique du 9 août 2004.

Ce chapitre s'applique à toutes recherches biomédicales, excepté les recherches dont tous les actes sont pratiqués de manière usuelle, les études observationnelles. Ces études impliquent des actes et produits utilisés de manière habituelle dans la prise en charge des patients. [22]

De même, la loi précise de nouveau, comme le faisait la loi Huriet, les personnes « à risque » pouvant être sollicitées dans le cadre d'une recherche biomédicale uniquement sous certaines conditions. Ainsi, les femmes enceintes, parturientes ou allaitantes, les personnes privées de liberté, les mineurs ou les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection, ne peuvent en aucun cas être sollicités pour leur participation à une expérience biomédicale, excepté dans les deux conditions suivantes : [22]

- « l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru »
- « ces recherches se justifient au regard des bénéfices escomptés pour d'autres personnes placées dans la même situation et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comportent la recherche doivent présenter un caractère minimal »

Finalement, si une personne se présente simultanément dans différentes catégories citées ci-dessus, il est obligatoire de lui octroyer la protection la plus favorable.

L'article 88 de la loi de santé publique procède également à la description détaillée du rôle de chacun, du promoteur à l'investigateur, mais également de ses obligations et contraintes.

b) Le rôle du promoteur :

Le promoteur est défini comme étant « La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. »

Il est donc le gestionnaire de l'étude et s'assure, au préalable d'obtenir un financement suffisant au bon déroulement de l'essai. Ce budget doit pouvoir couvrir toutes sortes de dépenses, allant du simple envoi de courrier à la fourniture du médicament expérimental. Simultanément, le promoteur a pour obligation de souscrire à une assurance adéquate à l'essai clinique. Cette assurance couvre généralement une longue période et prend effet lorsque celle-ci est contractée.

D'un point de vue réglementaire, le promoteur est chargé d'effectuer les déclarations nécessaires afin d'obtenir l'approbation des autorités compétentes. Pour cela, il soumet le protocole, la note d'information destinée au patient, la liste des centres participants etc. aux autorités compétentes avec un argumentaire suffisant justifiant la mise en place de la recherche.

Au cours de l'étude, le promoteur se doit également de déclarer tout événement indésirable grave inattendu aux autorités compétentes.

Ainsi, si indemnisation il y a, le promoteur assume le dédommagement des conséquences de la recherche au patient concerné.

Cependant, le promoteur, peut également justifier sa non implication ou de celle d'un confrère déclaré dans la cause du dommage. Dans ce cas précis, le patient sera alors indemnisé par l'Office National d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales selon l'article L1142-22 du code de la santé publique. [23]

c) Le rôle de l'investigateur

L'investigateur est désigné comme « La ou Les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu ».

Parmi les investigateurs, un investigateur principal est désigné et a pour mission de coordonner l'étude et son équipe dans son centre.

L'investigateur est également en charge de recueillir le consentement du patient avant son inclusion dans l'étude et avant tout acte qui serait lié au protocole de cette étude.

Ainsi, avant de recueillir le consentement du patient, le médecin investigateur se doit d'informer correctement ce dernier au sujet de l'essai dont il est question.

Selon l'article 89 du code de la santé publique, le patient doit être informé :

- « De l'objectif, de la méthodologie et de la durée de la recherche »
- « Des bénéfices attendus, des contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt avant son terme »
- « Les éventuelles alternatives médicales » dans le cas où le patient refuserait le protocole de l'étude et souhaiterait suivre une autre voie thérapeutique
- « les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche »
- « Le droit d'accès du patient des informations concernant sa santé en cours ou à l'issue de l'essai »
- « L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche... »
- « A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans les documents d'information. »

d) Les autorités réglementaires

Le code de la santé publique impose l'obtention d'avis favorable ou d'autorisation des autorités compétentes afin de pouvoir mener à bien un essai clinique.

Ces demandes peuvent engendrer un traitement plus ou moins long selon la complexité du protocole. Fort heureusement, la loi impose des délais précis aux instances afin de rendre leur décision. Ces autorisations impliquent la sollicitation de quatre instances maximum : un CPP, l'ANSM, le CCTIRS et la CNIL. Cependant, ces deux dernières ne sont pas toujours à contacter selon la nature de l'essai clinique et des données collectées.

Le Comité de Protection des Personnes (CPP)

La protection des personnes impliquées dans une recherche biomédicale a été introduite par la loi Huriet-Sérusclat, dès 1988 afin d'éviter toute situation défavorable ou éthiquement discutable pour le patient, comme nous avons pu le constater autrefois.

Ce sont d'abord les CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) qui seront instaurés en 1988. Ceux-ci seront finalement remplacés par les CPP (Comité de Protection des Personnes), dans le cadre de la loi de santé publique, votée le 9 août 2004. [24]

Autrefois consultatifs, les CCPPRB devient une étape obligatoire dans la validation d'un essai clinique à compter du 4 avril 2001, dans le cadre de la Directive Européenne 2001/20/CE. Ce rôle sera donc conservé à la création des CPP en 2004.

Selon l'article L1123-6 du code de la santé publique, le promoteur de l'étude est donc dans l'obligation de soumettre pour avis le projet d'étude qu'il souhaite mettre en place, au CPP de son choix. La demande d'avis ne peut, cependant, être formulée qu'une seule fois.

En cas de décision défavorable à l'essai, le promoteur peut solliciter le ministre de la santé pour soumission du dossier à un second avis, dans le CPP du choix du ministère.

Pour chaque étude soumise au CPP, ce dernier a pour mission d'émettre un avis favorable ou défavorable à la mise en place de l'étude ou encore de demander d'avantage d'information. En cas de complément d'information à fournir, le promoteur a alors 15 jours pour répondre à la demande.

La décision du CPP dépend finalement de l'analyse des éléments suivants, relatifs aux conditions de la recherche :

- « la protection des personnes, notamment la protection des participants »
- « L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir, ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé. »
- « La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion. »
- « La pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien fondé des conclusions »
- « L'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre »

- « La qualification du ou des investigateurs »
Un étudiant interne en médecine ne peut, par exemple, pas être investigateur sur l'étude. Il ne pourra, par conséquent, pas inclure de patient
- « Les montants et les modalités d'indemnisation des participants »
- « Les modalités de recrutement des participants »

En cas de manquement à la bonne complétion des tâches listées ci-dessus par le CPP, la responsabilité de l'état est alors engagée. [25]

Au cours de l'étude, certaines modifications dites substantielles peuvent être nécessaires, impactant le protocole. Une nouvelle soumission pour avis auprès du CPP est alors indispensable.

De même, lorsque des Effets Indésirables Graves sont déclarés par l'investigateur auprès du promoteur, ce dernier doit immédiatement déclarer les EIG inattendus liés ayant entraîné la mise en jeu du pronostic vital ou le décès du patient auprès de l'autorité compétente et du CPP concerné.

En outre de la soumission d'avis au CPP, le promoteur doit obtenir l'autorisation de l'ANSM afin de mettre en place une recherche biomédicale.

[L'Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé \(AFSSAPS\) :](#)

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS), créée en 1993 est un établissement public de l'état et l'autorité compétente responsable d'autoriser ou non un essai clinique et remplacera l'Agence du Médicament dans le code de la santé publique. [26]

L'AFSSAPS deviendra, par l'intermédiaire de la loi, l'autorité compétente de référence en recherche clinique. Celle-ci a donc pour mission de délivrer son autorisation ou non de mise en place d'un essai clinique. [27]

Sur le même principe que pour les CPP, le promoteur a pour obligation de soumettre son protocole de recherche initial à l'AFSSAPS. [27]

De même, lorsqu'une modification substantielle est nécessaire à l'étude, celle-ci doit être soumise à l'autorité compétente et autorisée. [27]

Le champ d'intervention de l'AFSSAPS débute aux essais cliniques, pour s'étendre après la commercialisation des produits concernés. Cela peut être un médicament, un dispositif médical, des produits biologiques etc. [28]

Finalement, l'AFSSAPS sera remplacée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) suite à la loi du 29 décembre 2011 publiée au journal officiel le 29 avril 2012. L'ANSM reprendra ainsi les fonctions, droits et obligations de l'AFSSAPS dès le 1^{er} mai 2012. [29]

Le CCTIRS

Le Comité Consultatif sur le Traitement de l'information en Matière de Recherche dans le domaine de Santé (CCTIRS) est créé en 1994 par la modification de la loi Huriet-Sérusclat. [28]

Ce comité se réunit mensuellement et est formé de quinze experts. Le but de ces sessions est de donner un avis sur l'utilisation des données nominatives au sein d'une recherche clinique. Trois éléments sont donc analysés pour chaque recherche, au cours de ces sessions : [30]

- « la méthodologie de la recherche au regard de la présente loi »
- « La nécessité du recours à des données nominatives à caractère personnel »
- « La pertinence des données nominatives à caractère personnel »
- « la pertinence des données nominatives à caractère personnel par rapport à l'objectif de la recherche »

Le CCTIRS analyse donc la nature de la recherche, sa méthodologie et le traitement prévu des données. Ainsi, les experts étudient les différents éléments demandés et s'il est réellement nécessaire de les recueillir. Il est également étudié si la circulation des données est correctement décrite ou encore si le respect des droits des personnes est garanti. Cette dernière condition sera vue dans le cadre des compétences du CCTIRS mais approfondi plus largement par la CNIL, qui relève directement de cette compétence.

Le CCTIRS rend finalement son avis dans les 60 jours, à compter de la réception du dossier.

Il est finalement recommandé d'attendre l'avis du CCTIRS avant de soumettre le dossier de recherche à la CNIL, même si le délai de 60 jours est dépassé.

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL):

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés créée en 1978 par la loi Informatique et Libertés est une autorité administrative indépendante. [31]

La CNIL est composée de six représentants des hautes juridictions, 4 parlementaires, 1 membre de la Commission d'accès aux Documents administratifs, 5 personnes qualifiées et 2 membres du Conseil Economique, social et environnemental, soit 18 membres au total. [32]

L'ensemble des membres se réunit pour une séance hebdomadaire dont l'ordre du jour est instauré par le président. La séance peut donc être scindée en plusieurs parties, dont l'une d'entre elle est dédiée à l'analyse des projets de lois et décrets qui lui sont soumis. [32]

Dans un autre temps, la CNIL se charge d'étudier les dossiers d'études cliniques et s'assure que la sécurité des données est garantie, que le règlement spécifique aux données sensibles est respecté, que ces données sont conservées au sein de l'Union Européenne, sauf dérogation préalablement obtenu, et enfin que les droits des personnes participantes sont intègres. [33]

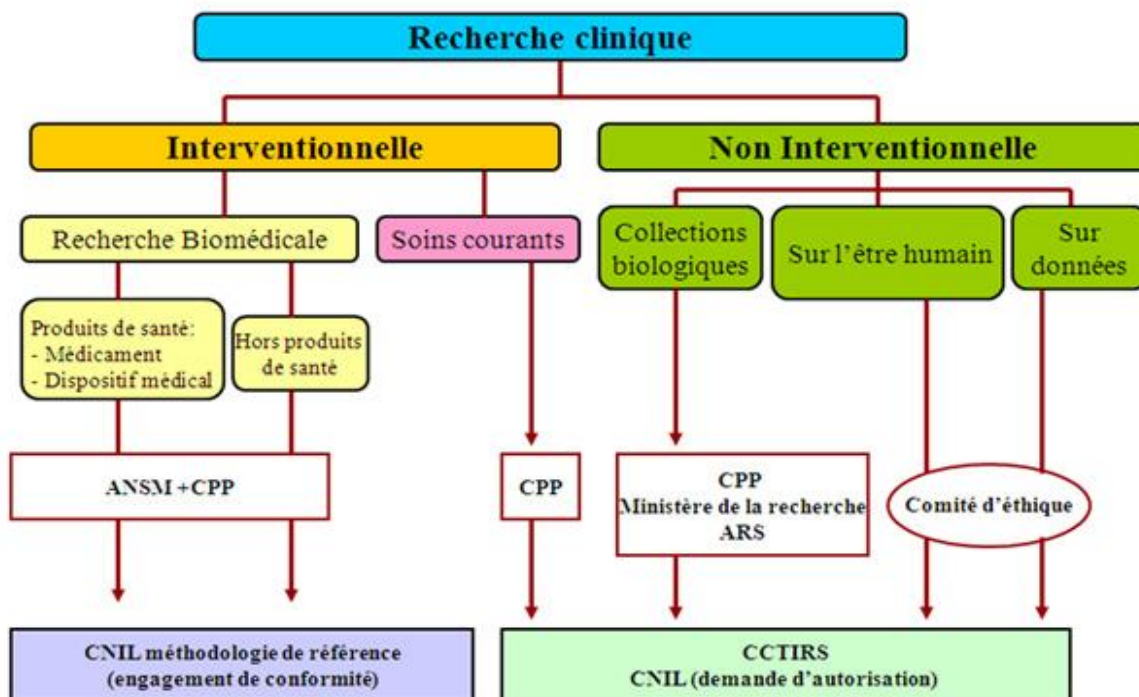


Image 1 : catégorisation de la Recherche Clinique (Loi de Santé Publique – 09/08/2004)

En France, la recherche clinique est donc régit par la loi de santé publique jusqu'en 2012 mais également par les normes internationales de Bonnes Pratiques et la réglementation européenne.

4. Les déclarations réglementaires nécessaires

Ces différentes autorités et comités peuvent être sollicités ou non selon la nature de l'étude clinique, qu'elle soit interventionnelle ou non interventionnelle.

Ainsi, pour la recherche biomédicale interventionnelle, le promoteur a pour obligation de soumettre son projet auprès de l'ANSM et d'un CPP de son choix¹ en complément d'un engagement de conformité auprès de la CNIL. Cependant, un protocole peut nécessiter une autorisation supplémentaire de la CNIL et du CCTIRS pour les données dites « sensibles » dans le cadre d'un essai multicentrique. Ces données sensibles sont les informations qui n'entrent pas dans le cadre conventionnel des données recueillies au cours d'un essai. Elles peuvent relever de l'origine ethnique, politique ou encore du statut marital du patient. [34]

Pour les études non interventionnelles, dans le cadre d'une étude sur la constitution d'une collection biologique avec données associées ou de la réutilisation d'une collection biologique avec changement dans sa finalité, le promoteur doit obtenir les avis favorables du CPP et du CCTIRS, l'autorisation de la CNIL et effectuer une déclaration au MESR. En revanche, dans le cas d'une collection biologique dont la finalité est inchangée, le promoteur demande uniquement l'avis du CCTIRS et l'autorisation de la CNIL.

Finalement, les études observationnelles et sur données collectées nécessitent une demande d'avis à un Comité d'Ethique de la Recherche (CER), une déclaration à la CNIL et avis du CCTIRS.

5. La réglementation Européenne

En réponse à l'émergence des différents textes réglementant les essais cliniques dans ses différents états membres, l'Union Européenne a initié l'harmonisation de ces derniers par la Directive n°2001/20/CE le 4 avril 2001. [35]

Cette nouvelle réglementation entraîne la cohésion des textes réglementaires des membres de l'union Européenne et permet ainsi la mise en place d'essais cliniques au

¹ Le CPP est désormais tiré au sort dans le cadre de la loi Jardé

niveau Européen. Ceci assure également le respect et la concordance dans l'application des pratiques envers les personnes participantes pour chaque état membre.

La directive de 2001 devait normalement être abrogée en 2012, dans le cadre du règlement Européen 2012/0192 COD portant sur les essais cliniques. [36] Ce règlement sera finalement modifié puis voté et publié au Journal Officiel en 2014 pour entrer en application, initialement, au cours de l'année 2016. [37][38]

Par ce nouveau règlement, la soumission des dossiers de recherche se fera de manière unique, même si plusieurs états membres participent à l'essai. De plus, chaque état est indépendamment contraint de respecter les délais imposés par le règlement pour l'analyse éthique du dossier. Faute de respect de ce délai, l'essai sera considéré comme éthiquement accepté dans cet état. [37]

La loi Française, se doit donc d'être en accord avec le règlement Européen, en tant que membre de cette union. C'est pourquoi la loi de santé publique sera remplacée en novembre 2016 par le décret d'application de la loi Jardé, votée en 2012.

En résumé, la loi de santé publique a permis une évolution notable au niveau de la réglementation encadrant les essais cliniques, notamment au niveau de la protection des personnes participantes à un essai clinique.

Cependant, avec l'évolution du règlement Européen en 2014, les textes législatifs Français devaient également être retravaillés afin de respecter l'harmonisation. Ceci a donné lieu au vote de la loi Jardé en 2012 et à la publication du décret d'application en fin d'année 2016.

I. Présentation de la loi Jardé

La loi Jardé est la nouvelle réglementation des essais cliniques, en remplacement de la loi de Santé Publique, mise en place en 2004.

Comme expliqué précédemment, la loi Jardé est votée en 2012 mais est modifiée et complétée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 avant d'entrer en vigueur le 18 novembre 2016 au lendemain de la publication de son décret d'application au Journal Officiel. [39] Celle-ci fut modifiée dans un souci d'harmonisation avec le règlement de l'Union Européenne n°536/2014, voté en 2014 et qui devrait entrer en vigueur courant 2019.

Finalement, le cadre de la loi Jardé considère désormais l'ensemble des essais cliniques impliquant la personne humaine, là où la loi de santé publique laissait un vide juridique.

Ainsi, les recherches de soins courants et les recherches non interventionnelles sont désormais régies par cette même loi.

1. Les nouvelles catégories et dénominations de Recherche

Dans le cadre de la loi Jardé, la catégorisation des études cliniques est modifiée, de même que les sous-catégories correspondantes. Chaque essai est donc désormais classé, non plus selon son type mais selon son degré de risque, ce qui apparaît plus pertinent et potentiellement plus simple à appliquer.

Face aux changements de presque l'ensemble des intitulés, il est nécessaire de visualiser les nouvelles dénominations avant d'appréhender le sujet de la loi en lui-même.

Afin de simplifier cette approche, voici un tableau récapitulatif des anciennes et nouvelles dénominations de chaque élément :

a) Les catégories

Ancienne dénomination – la loi de santé publique – 9 août 2004	Nouvelle dénomination – la Loi Jardé – du 5 mars 2012
Catégories de Recherche	
Interventionnelle (I)	Impliquant la personne humaine
Non interventionnelle (NI)	Impliquant la personne humaine
	N'impliquant pas la personne humaine

Explications :

La loi de santé publique classait les essais cliniques en deux catégories : les recherches interventionnelles et les recherches Non Interventionnelle (NI). Ces deux catégories ont désormais disparu au profit de trois classes différentes.

Les recherches interventionnelles deviennent ainsi les « Recherches Impliquant la Personne Humaine » (RIPH) comprenant trois sous-catégories d'essais classés selon leur niveau de risque.

Les études Non Interventionnelles se sont, quant à elles, différenciées en deux catégories distinctes. Tout d'abord les études impliquant la personne humaine, autrefois observationnelles, et les recherches « N'impliquant pas la personne humaine », anciennement, « sur les données collectées ».

b) Les intitulés de Recherche

Ancienne dénomination – la loi de santé publique – 9 août 2004		Nouvelle dénomination – la Loi Jardé – 5 mars 2012
Intitulés des Essais		
Recherche Biomédicale (RBM)	Produit de santé	Recherche de Type 1 – Risque élevé
	HPS	
Recherche de Soins Courants (SC)		Recherche Type 2 – Risque et contrainte minimale
Recherche observationnelle		Recherche de Type 3 – Sans risque ni contrainte
Sur l'être humain (NI)		N'impliquant pas la personne humaine
Sur données collectées		

Explications :

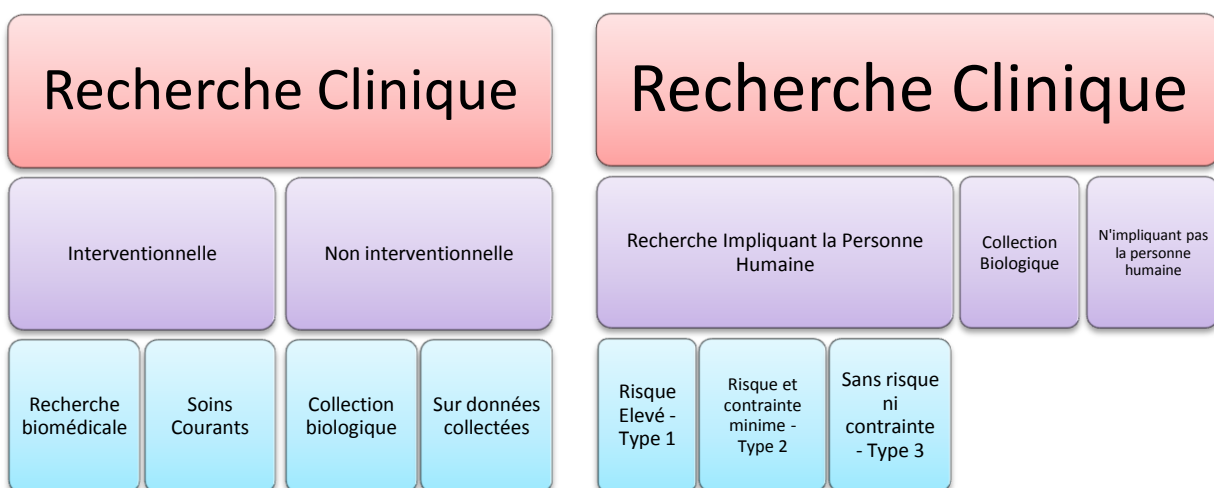
Dans le cadre de la loi Jardé, comme énoncé précédemment, les essais cliniques sont désormais classés selon le risque encouru par les personnes qui s'y prêtent. Ainsi, la Recherche Biomédicale, qui regroupait les études sur produit de santé et Hors Produit de Santé (HPS), est définie comme Recherche de Type 1, c'est-à-dire à risque élevé.

Les recherches de Type 2, à risques et contraintes minimales, correspondent, elles, aux essais dont le protocole requiert une procédure supplémentaire de surveillance ou de diagnostic comme une prise de sang par exemple ou une imagerie sans injection.

La recherche non interventionnelle, n'entraînant aucune procédure supplémentaire au cours de la prise en charge des patients ne présente ainsi aucun risque ni contrainte, ce sont les Recherches de Type 3.

Finalement, les études sur données collectées sont désignées comme Recherches n'impliquant pas la personne humaine, tandis que les études sur collections biologiques deviennent une catégorie à part entière.

Afin de visualiser les changements expliqués, voici ci-dessous le schéma de la Recherche Clinique lors de la loi de Santé publique puis sous la loi Jardé :



La Loi Jardé modifie, finalement, l'appellation « Recherche Biomédicale » par « Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) » mais conserve la définition initiale publiée dans la loi de Santé Publique :

Définition de la Recherche Impliquant la Personne Humaine : Définie par l'article L1121-1 du Code de la Santé publique comme « Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales... » [40]

2. La vigilance des essais cliniques

De nouvelles mesures ont vu le jour en termes de vigilance des essais cliniques, notamment depuis l'incident de l'étude clinique menée à Rennes, ayant conduit au décès d'un volontaire sain. [41]

Les EIGI (Evénements Indésirables Graves Inattendus) d'un essai de type 1 doivent être déclarés sans délai en cas d'engagement du pronostic vital ou du décès du patient. Cependant, certaines dispositions s'ajoutent lorsque l'essai de type 1 implique la participation de volontaires sains. Ainsi, tous les événements indésirables graves attendus ou inattendus mettant en jeu le pronostic vital, entraînant la mort, nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, provoquant une incapacité ou un handicap, ou se traduisant par une malformation congénitale ou une anomalie doivent être déclaré à l'ANSM, sans délai.

De plus, ces dispositions émanant de la réglementation française, cela est valable pour les événements se déroulant sur l'ensemble du territoire. Cependant, le promoteur peut choisir de déclarer à l'ANSM tout événement de ce type se déroulant dans le cadre de son essai dans un centre investigateur étranger.

Finalement, la définition des « faits nouveaux » a été mise à jour dans le cadre de la loi Jardé, pour les RIPH impliquant les volontaires sains. [41]

Selon l'ANSM, les faits nouveaux sont définis comme suit : [41]:

« 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. [...] ».

En cas de fait nouveau détecté, le promoteur a différentes obligations, selon s'il s'agit de l'inclusion de volontaires sains ou non, comme nous pouvons le voir ci-dessous :

- Essai impliquant l'inclusion de volontaires sains : information de l'ANSM, du CPP, du directeur général de l'ARS de la nature du fait nouveau et des mesures prises, s'il y en a.
- Essai n'impliquant pas de volontaires sains : information de l'ANSM et du CPP uniquement.
- Essais de première administration sur volontaires sains ou utilisation de produits de santé tels que les produits contraceptifs ou contragestifs par exemple (article L5311-1) :
 - o suspension de l'administration / utilisation dans le cadre de l'essai
 - o prise de mesure de sécurité
 - o information de l'ANSM et du CPP immédiatement

Finalement, si un EIG sur volontaire sain se produit à l'étranger, cela fait office de fait nouveau aux yeux de la loi française.

II. Les changements induits par la loi Jardé

Les changements induits par la loi Jardé vont au-delà des nouvelles dénominations, et induisent de nombreux impacts organisationnels, notamment au niveau des différentes déclarations réglementaires.

Chaque type d'essai clinique nécessite ses propres déclarations, plus ou moins fastidieuses, selon le degré de risque et l'implication de l'être humain. Afin d'appréhender au mieux ces obligations réglementaires induites par la loi Jardé, celles-ci seront présentées en deux parties, d'une part les RIPH, d'autre part les RNI et collections biologiques

1. Les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH)

Avant tout dépôt réglementaire, chaque Recherche Impliquant la Personne Humaine doit avoir un numéro d'enregistrement. Les recherches portant sur un médicament expérimental sont enregistrées par le promoteur dans la base européenne des essais cliniques et obtiennent un numéro EUDRACT. [42]

En revanche, les RIPH de type 2 et 3 sont enregistrées via le site de l'ANSM par le promoteur et obtiennent un numéro d'enregistrement appelé ID-RCB. Ce numéro a pour but d'identifier chaque essai réalisé sur le territoire français.[41]

Pour toute démarche réglementaire, ce numéro, qu'il soit EUDRACT ou Id-RCB, devra être communiqué à l'organisme contacté.

a) Démarches Réglementaires pour les RIPH de type 1, à risque élevé

Les déclarations réglementaires nécessaires à la mise en place d'une étude à risque élevé sont, en de nombreux points, similaires aux démarches anciennement nécessaires aux recherches biomédicales, comme décrit ci-après.

L'Agence Nationale de Sécurité et du Médicament (ANSM)

Le promoteur soumet par voie électronique ou postale et pour autorisation auprès de l'ANSM le protocole de recherche.

L'Autorité a ensuite 60 jours pour rendre son verdict ou demander un complément d'information, ce délai reste inchangé dans le cadre de la nouvelle réglementation. Passé ce délai et sans réponse de l'ANSM, l'autorisation est considérée comme acquise. [43][44]

Au cours de l'étude, le promoteur peut être amené à modifier le protocole, par exemple pour augmenter le nombre d'inclusion initialement prévu dans l'essai, c'est ce que l'on appelle une modification substantielle.

Les documents modifiés sont de nouveaux soumis à l'autorisation de l'ANSM. Le délai de réponse est alors de 35 jours à réception du dossier. Cependant, dans le cadre de la loi Jardé, ce délai peut être prolongé de 10 jours s'il y a une demande d'informations complémentaires. [43]

Lorsque l'autorisation est acquise, celle-ci est désormais valable deux ans, et non plus un an, avant de devenir caduque sans inclusion de patient.

Finalement, en terme de pharmacovigilance, la loi Jardé préconise la déclaration des Evénements Indésirables Graves Inattendus (EIGI), appelés SUSAR (Suspected Unexpected Adverse Event) entraînant la mort ou l'engagement du pronostic vital sans délai par le promoteur. [45]

Les autres EIGI n'entraînant pas la mort ou la mise en jeu du pronostic vital sont à déclarer dans les 15 jours à réception de l'information. [46]

Le comité de Protection des Personnes (CPP)

Le Comité de Protection des Personnes est sollicité pour toutes les catégories de recherche dans le cadre de la nouvelle réglementation, que l'essai soit interventionnel ou non.

La sélection des CPP est également modifiée par la loi Jardé. Les Comités de Protection des Personnes ne sont plus choisis par le promoteur de l'étude mais sélectionnés par tirage au sort via une plateforme internet². [44]

Ceci est réalisé dans le but de répartir la charge de travail à l'ensemble des CPP. En effet, d'un comité à l'autre, la charge de travail était, jusqu'ici, totalement inégale.

A réception du dossier, le comité possède un délai de 60 jours pour rendre son avis ou demander d'avantage d'informations sur le protocole de recherche, ses documents annexes³ et la Note d'Information et de Consentement Eclairé du patient (NICE).

Ce délai est prolongé à 90 jours pour les essais de thérapie génique ou cellulaire (MTI). [47]

Si l'avis est rendu défavorable, le promoteur ne peut soumettre le projet une seconde fois. Il a cependant la possibilité de saisir le ministère chargé de la santé qui soumettra le projet pour deuxième avis au Comité de son choix. [48]

Finalement, en amont de la soumission réglementaire, le promoteur peut, s'il le souhaite, soumettre pour relecture la NICE à un comité patient. Le comité se charge d'analyser les documents et s'assure qu'ils délivrent toutes les informations nécessaires à la compréhension de l'étude. Il émet ensuite des suggestions de modifications, que le promoteur peut choisir d'accepter ou non.

² Site internet de tirage au sort d'un CPP : <https://vrb.sante.gouv.fr/vrb/> [45*]

³ Par exemple :

- le carnet de correspondance au patient
- les questionnaires de qualité de vie du patient de type QLQ-C30

A noter : La CNIL fait partie intégrante de la mise en place d'un essai clinique, notamment pour le traitement des données patient. Celle-ci n'entre pas dans le cadre de la loi Jardé mais est régie par la loi Informatique et Liberté jusqu'au 25 mai 2018, date à laquelle elle sera sous la législation de la Directive Européenne n°536/2014. [49]

Concernant les RIPH de type 1, le traitement des données s'effectue selon la méthodologie de référence MR001, mise à jour récemment dans un souci d'harmonisation avec le règlement européen. [50]

L'Assurance

Dans le cadre de la loi Jardé, le promoteur de l'étude a toujours pour obligation de souscrire une assurance dans le cadre d'un essai de type 1. Cela lui permet de garantir sa responsabilité civile et de garantir la sécurité des patients se prêtant à l'essai.

Ainsi, l'assurance permet de couvrir les dommages éventuels engendrés dans le cadre de la recherche clinique mais également d'indemniser les patients si préjudice corporel ou immatériel il y a. [51]

L'assurance est souscrite avant toute soumission réglementaire et ne prend effet qu'à l'inclusion du premier patient dans l'essai.

Il est important d'informer l'assureur des modifications substantielles en cours d'étude car le contrat d'assurance peut être impacté, par exemple en cas d'évolution du nombre de patients à inclure dans l'essai.

b) Démarches réglementaires pour les RIPH de type 2, de risque intermédiaire

L'ANSM

Les projets de recherche de seconde catégorie (Type 2) ne sont désormais plus soumis à l'autorisation de l'ANSM. Leurs risques étant intermédiaires, seul le synopsis du projet et l'avis favorable du CPP préalablement obtenu sont envoyés pour information auprès de l'autorité par le promoteur.

Finalement, concernant la déclaration des EIGI, le promoteur conserve la même obligation de déclaration que pour les recherches de Type 1, c'est-à-dire dans un délai de 15 jours ou sans délai pour les événements inattendus et reliés ayant engagé le pronostic vital ou engendré le décès du patient. [52]

Le comité de protection des personnes :

Le CPP fournit également son avis pour les recherches de types 2, comme pour l'ensemble des essais entrant dans le champ réglementaire de la loi Jardé

La différence induite par la loi Jardé prend place ici dans le fait que l'investigateur doit obtenir le consentement exprès libre et éclairé du patient, de manière écrite ou orale. A cela s'ajoute l'obligation du consentement écrit pour ces deux clauses particulières :

- Le consentement doit obligatoirement être écrit pour les recherches de type 2 entrant dans le cadre de la loi de Bioéthique, nécessitant par exemple le recueil de l'ethnie, la religion, les opinions politiques ou les mœurs. [53]
- L'investigateur peut obtenir une dérogation au consentement exprès du patient en situation d'urgence, si le protocole de recherche le stipule, au préalable. Ce sont, par exemple, les études pour lesquelles les patients peuvent être en état d'arrêt cardiaque ou dans le coma au moment de l'hospitalisation. L'investigateur devra finalement recueillir le consentement de la famille, de la personne de confiance ou du patient si ce dernier retrouve les capacités adéquates [54]

Dans le cadre de la nouvelle réglementation, le CPP dispose désormais d'un délai de 45 jours, et non plus 35, à compter de la réception du dossier pour transmettre son avis ou sa demande d'information auprès du promoteur. [55]

A noter : Au niveau de la CNIL, le traitement des données des essais de type 2 est également basé sur la méthodologie de référence MR001 [50]

L'Assurance

Les recherches à risques intermédiaires impliquent désormais la nécessité d'une assurance contractée par le promoteur, dans le cadre de la nouvelle réglementation. Celle-ci couvre tout dommage survenant dans le cadre de l'essai clinique et prend également effet à la première inclusion dans l'étude. [54]

c) Démarches réglementaires pour les RIPH de type 3, anciennement les études observationnelles

Les études non interventionnelles sont celles dont le processus de prise en charge du patient est inchangé de celui pratiqué habituellement. Ceci est valable pour les actes de diagnostic, de surveillance, d'utilisation d'un dispositif médical ou d'un médicament.

Par le caractère non interventionnel, ces essais n'entraient pas dans le cadre réglementaire de la loi de Santé Publique. La loi Jardé, quant à elle, intègre ces recherches dans son champ d'application. [56]

L'ANSM et le CPP

Le changement de cadre réglementaire a également modifié les dispositions de déclaration des essais. Si la validation d'un protocole d'essai non interventionnel était auparavant soumise à l'avis favorable du CCTIRS, celui-ci est désormais uniquement soumis au CPP tiré au sort. En effet, les CPP héritent de la majeure partie des fonctions du CCTIRS, celui-ci ayant été dissous en mai 2017.

Ainsi, le promoteur soumet le projet au CPP sélectionné, de la même manière que pour les RIPH, après tirage au sort et transmet à l'ANSM le résumé de l'étude et l'avis du CPP. [55]

Les mêmes délais réglementaires que pour les essais de type 2, sont accordés au CPP sélectionné, à savoir, dans les 45 jours à réception du dossier.

En cas d'avis défavorable obtenu, le même processus s'applique à l'ensemble des essais cliniques. Le promoteur ne peut donc pas soumettre de nouveau son projet et doit passer par le ministère chargé de la Santé.

Dans le cadre de ce type de projet, le promoteur recueille la non opposition du patient et s'assure de la conformité du traitement des données nécessaires dans le cadre de son essai. [55]

Finalement, les essais observationnels ne nécessitent pas d'assurance supplémentaire puisque tous les actes sont déjà couverts par l'assurance contractée par l'établissement pour ses procédures habituelles.

A noter : Une méthodologie de référence, appelée MR003 est nouvellement créée et dédiée spécifiquement aux recherches non interventionnelles.[57]

L'assurance

Le promoteur n'est pas dans l'obligation de souscrire une assurance à part entière puisque les études de type 3 entre dans le cadre des procédures de soins habituelles. Celles-ci sont donc couvertes par l'assurance en vigueur de l'établissement.

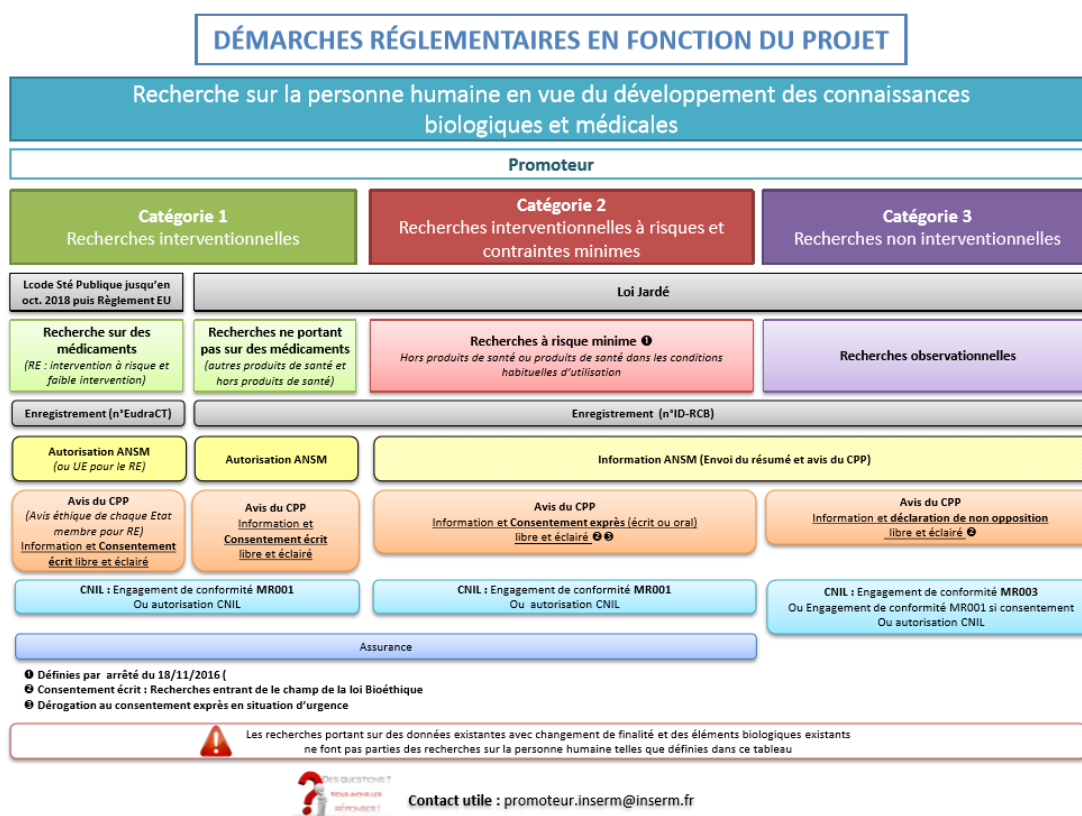
Autres dispositions

La loi Jardé modifie également les dispositions d'inclusion des personnes non affiliées à un régime de sécurité sociale pour les études de type 1, 2 et 3.

En effet, la participation des personnes non affiliées, est désormais autorisée pour les essais de type 3.

En revanche, pour les recherches de type 1 et 2, la participation des patients sans régime de sécurité sociale peut être possible mais sous réserve de validation par le CPP sélectionné à la soumission du projet.

Afin de résumer et de visualiser l'ensemble de ces dispositions réglementaires concernant les études impliquant la personne humaine (RIPH), voici ci-dessous un schéma récapitulatif issu du site de l'INSERM :



Source :

<http://extranet.inserm.fr/content/download/104134/741100/version/1/file/De%CC%81marches+re%CC%81glementaires+22112016.pdf>

Comme nous pouvons le voir sur ce schéma, la loi Jardé encadre l'ensemble des essais de première catégorie jusqu'en octobre 2018. Ensuite, les RIPH de type 1 portant sur les médicaments seront exclusivement encadrées par le règlement Européen. Nous verrons cela plus en détail dans la suite de ce dossier.

Cependant, l'EMA a indiqué, en juin dernier, le report de la mise en application du règlement européen à l'année 2019 en raison de difficultés techniques. Dans l'attente de cette mise en application, les RIPH de type 1 resteront sous le règlement de la loi Jardé. [38]

2. Les Recherches n'impliquant pas la personne humaine et les collections biologiques

Les recherches n'impliquant pas la personne humaine, c'est-à-dire sur les dossiers patients par exemple et les collections biologiques déjà effectuées, ne relèvent pas du cadre réglementaire de la loi Jardé.

a) Les Recherches n'impliquant pas la personne humaine.

Les recherches n'impliquant pas la personne humaine, c'est-à-dire sur données collectées, relèvent de la loi de l'Informatique et des Libertés du 6 janvier 1978.

Pour ce type d'étude, le promoteur adresse dans un premier temps son projet au CEREES pour avis, puis à l'INDS (Institut National des Données de Santé) pour enregistrement, qui se chargera ensuite de le transmettre à la CNIL. [58]

Le CEREES est le Comité d'Expertise pour les Recherches, Etudes et Evaluations en Santé, nouvellement formé dans le cadre de la loi Jardé. Ce dernier ne remplace pas le CCTIRS mais vient en complément de ses compétences désormais transmises aux CPP. Ainsi, le CEREES est exclusivement concerné par les recherches portant sur des données collectées historiquement dont le seul changement est la finalité de leur analyse, sans retour vers le patient. [41]

Après l'obtention de l'avis favorable du CEREES, le promoteur effectue soit une déclaration simplifiée auprès de la CNIL si le cas est applicable soit il soumet une demande d'autorisation.

b) Les collections biologiques

Les études sur collections biologiques sont assez complexes au niveau réglementaire.

En effet, si ces dernières sont prélevées au cours de l'étude et ne proviennent pas d'une collection déjà effectuée, la procédure est similaire à la mise en place d'une RIPH. Ainsi, ces études nécessitent l'obtention d'un numéro Id-RCB via le site de l'ANSM et sont régis par la loi de bioéthique du 7 juillet 2011. [59][60]

Après l'obtention favorable de l'avis du CPP, le promoteur effectue une déclaration de recherche sur collection biologique auprès du ministère de la Recherche et de l'ARH (Agence Régionale de l'Hospitalisation).

Ensuite, le promoteur s'assure de la conformité du traitement des données avec la méthodologie de référence MR003. Dans le cas où cela n'est pas avéré, il effectue une déclaration ou une demande d'autorisation auprès de la CNIL selon si l'essai est monocentrique ou multicentrique.

Finalement, dans ce type d'essai, la non-opposition du patient doit également être recueillie et documentée dans le dossier médical de ce dernier.

III. Le règlement européen

1. La phase pilote de l'ANSM

Comme nous avons pu le voir ci-dessus, les essais cliniques médicamenteux de première catégorie, à risques et contraintes élevés seront réglementés par la loi Jardé jusqu'en 2019. L'ANSM a donc mis en place une phase pilote dans le but de préparer la transition au règlement européen qui s'effectuera cette même année. [61]

Les essais portant sur un médicament expérimental seront donc ensuite régis par la directive n°536/2014 du règlement européen abrogeant la directive 2001/20/CE et ayant pour objectif d'harmoniser et de faciliter l'application d'essais cliniques dans différents pays membres de l'union européenne.

Ce nouveau règlement publié en mai 2014 ne sera applicable qu'à partir de l'année 2019. De ce fait, l'ANSM a mis en place une phase pilote, dans le but d'évaluer la faisabilité et l'efficacité des directives à suivre, publiées par le règlement européen. [60]

Cette phase pilote a débuté en septembre 2015 avec, en première ligne, la définition des rôles de chacun, que ce soit au niveau du promoteur, du CPP ou de l'ANSM. [62]

21 CPP sur 39 ont collaboré avec l'ANSM afin de traiter les 51 demandes soumises sur la période test des six premiers mois. Sur cette première période, le délai de réponse pour la décision finale fut de 57,4 jours en moyenne. Le délai de notification est donc respecté puisque celui-ci est de 60 jours selon la réglementation. Cet essai pilote a ainsi permis de démontrer la faisabilité théorique du processus, mais également de mettre en lumière les différents points d'amélioration, ou encore de prouver la simplification de la procédure. [62]

Cette phase pilote se poursuit actuellement afin d'analyser la viabilité du processus et le maintien des délais respectés sur un plus long terme et à plus grande échelle. Nous verrons dans la troisième partie de ce dossier que les nouvelles attributions de missions, notamment dans le cadre de la loi Jardé seront assez complexes à manager, notamment au niveau des délais imposés. Cela risque donc d'avoir un impact également sur la mise en place du processus européen.

2. Application du règlement européen

Comme décrit précédemment, la directive du RE n°531/2014 aura pour but de simplifier la mise en place d'un essai clinique dans plusieurs états membres.

Pour cela, un portail unique sera mis en place et géré par l'EMA (Agence Européenne du Médicament), les états membres et la commission Européenne. Il sera mis à disposition des promoteurs, leur permettant de soumettre les différents projets sur médicaments expérimentaux et dispositifs médicaux voués à être mis en place dans plusieurs états membres. Ce portail permettra au promoteur de ne transmettre son dossier qu'une seule et unique fois pour avis et autorisation des comités et autorités compétentes. [63]

Le portail unique donnant lieu à une base de données européenne, celle-ci sera accessible au public, selon le vœu de transparence du règlement européen. Les données à caractère confidentiel ne seront évidemment pas accessibles, cependant le promoteur aura pour obligation de mettre à jour ladite base de données dès lors que l'essai est sujet à une modification. [47]

Jusqu'ici, chaque état membre de l'union européenne possédait son propre processus réglementaire. Ceci rendait particulièrement complexe la mise en place d'études dans plusieurs états. L'OCDE⁴ (Organisation de coopération et de développement économiques) publie, par exemple, en 2013 des chiffres éloquentes quant au recul du nombre de demande d'autorisation d'essais cliniques au sein de l'union européenne qui diminue de 25% entre 2007 et 2011. [65]

Cependant, l'intérêt de ces essais internationaux est plus que jamais crucial de nos jours. En effet, ceux-ci permettent par exemple d'effectuer des essais sur des maladies rares ou de viser une population spécifique à grande échelle plus rapidement. Le fait que différents états participent à ce type d'étude clinique permettrait ainsi d'inclure le nombre de patients requis pour répondre à l'objectif principal de l'essai, chose qui peut être complexe pour ces pathologies. [66]

L'application consécutive de la loi Jardé puis du règlement Européen transformera la prise en charge des essais cliniques en France. Seuls les essais médicamenteux à risques et contraintes élevés seront sous la réglementation de la directive européenne, tandis que les essais de type 2 et seront régis par la loi Jardé.

⁴ L'OCDE est un organisme international qui observe les échanges commerciaux entre pays <http://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/homme-ocde-12726/>

I. Application en Recherche Clinique

1. La loi Jardé

La loi Jardé est à l'origine d'un véritable remaniement de la législation en Recherche Clinique. Presque toutes les entités réglementaires ou déclarations obligatoires sont plus ou moins impactées.

Nous verrons ici l'impact de cette nouvelle législation pour la souscription à une assurance et pour les soumissions à l'ANSM et au CPP.

a) Application sur les essais

La catégorisation des essais cliniques

Les essais cliniques sont désormais distingués selon leur niveau de risque dans le cadre de la loi Jardé. Cette disposition apparaît plus pertinente et permet d'avoir un distinguo précis sur le caractère interventionnel des essais. Il sera tout de même nécessaire d'ajuster ou de préciser l'appartenance de certains de ces essais ou la méthodologie employée pourrait être complexe à qualifier.

Par exemple, une étude à risques et contraintes minimales, dont nous allons voir le cas concret dans la quatrième partie de ce dossier, était classée dans la seconde catégorie en raison des imageries supplémentaires imposées par le protocole. Or, sur demande du CPP, l'étude a été catégorisée en essai à risque élevé en raison des injections de contraste nécessaires avant l'imagerie.

Afin d'éviter que ce cas de figure ne se répète trop souvent, une liste incluant les actes considérés comme RCM a été publiée au journal officiel, dont nous pouvons voir le contenu en annexe I.

D'autre part, les collections biologiques prospectives, sur prise de sang par exemple, étaient initialement incluses sur cette liste. Or, dans la seconde version de cette liste, ces études n'y apparaissent plus. Elles font désormais partie des études non interventionnelles, de catégories 3. Ceci apparaît donc très incohérent au vue de la définition même des études observationnelles, dont le protocole de recherche ne modifie aucunement la prise en charge du patient.

Les impacts organisationnels :

Les délais de mise en place des essais risquent d'être allongés en raison du reclassement de certains essais avec plus ou moins d'impact concernant les démarches réglementaires. Il sera donc nécessaire de clarifier, par l'intermédiaire de nouvelles listes par exemple, les pratiques pouvant être complexes à catégoriser selon le risque encouru. Cela permettra de limiter l'impact des reclassements d'essais sur les délais d'une part, mais aussi sur l'organisation établie par le promoteur.

Les recherches à risques et contraintes minimales

Dans le cadre de la loi Jardé, la souscription à une assurance adéquate est désormais obligatoire pour les essais de type 2.

Si, au niveau de l'organisation, cette nouvelle close n'a que très peu d'impact, au niveau budgétaire, la situation tend à être différente et pourrait ainsi amener les promoteurs à limiter le nombre de RIRCM, à défaut d'obtenir un budget suffisant.

En effet, Le budget alloué à la souscription d'une assurance peut représenter une part non négligeable pour les essais ayant un faible financement. A titre d'exemple, pour des études en cancérologie, le montant peut être d'environ 1500€ pour une étude observationnelle ou d'environ 3500€ pour une étude de type 1. (Annexe II)

De plus, le recueil du consentement est désormais obligatoire pour les études à risques et contraintes minimales, qu'il soit écrit ou oral, en remplacement de la non opposition du patient. Cette mesure nécessitera la mise en place du monitoring des consentements, chose qui n'était pas systématique pour les promoteurs avec la non-opposition. L'impact financier est donc très important dans ce cas de figure puisque le monitoring nécessite le déplacement sur site d'un ARC dans chaque centre recruteur, ce qui engendre de nombreux frais.

Il sera donc nécessaire pour l'ensemble des promoteurs de retravailler leur budget pour les études RCM. Dans le cas contraire, ou si cela n'est pas faisable, nous assisterons probablement à un déclin du nombre de ces essais.

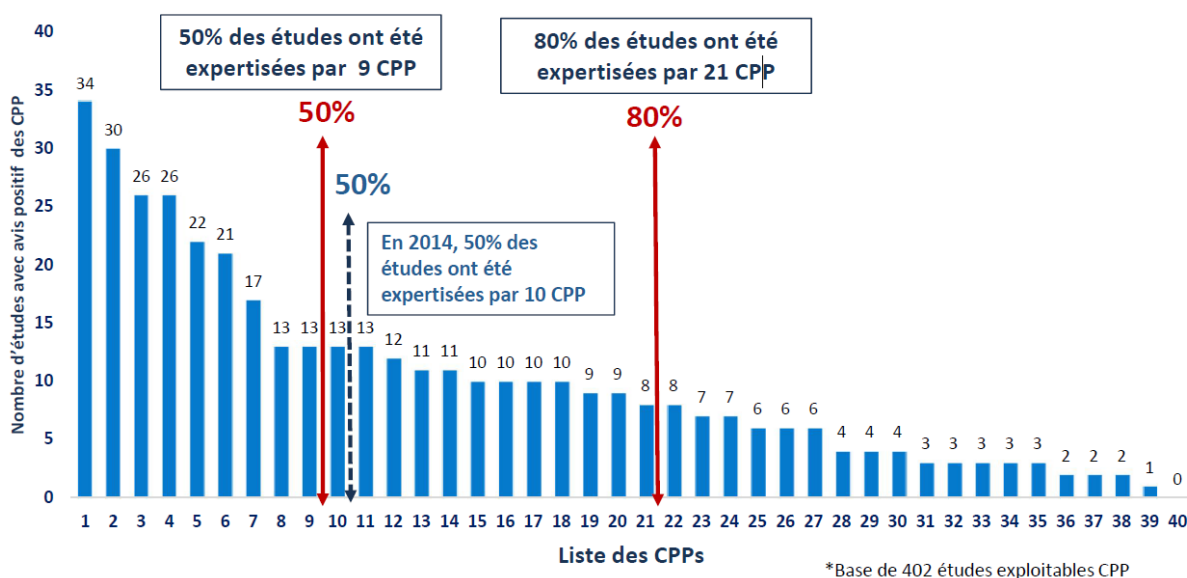
b) Application par les organismes réglementaires :

Le CPP

Comme nous avons pu le voir précédemment, les comités de protection des personnes sont désormais tirés au sort pour l'ensemble des essais cliniques, selon les

nouvelles dispositions de la loi Jardé. Ceci s'effectue par l'intermédiaire d'une plateforme internet, ouverte les jours ouvrés de 9h à 17h. Cette nouvelle mesure présente de nombreux avantages notamment à propos des conflits d'intérêt qu'il peut exister entre promoteur et CPP inter-régionaux, mais aussi concernant la répartition des dossiers qui sera désormais bien plus homogène.

Selon une enquête du Leem de 2016 sur les essais cliniques en France, 50% des avis favorables d'essais cliniques provenaient de 9 CPP sur les 39 existants en France. [66]



Cependant, comme toute plateforme informatique, celle-ci peut être soumise à certains problèmes provoquant son immobilisation. Plusieurs facteurs pourraient être en cause de ce type de complication comme une panne du serveur distribuant la plateforme ou bien un hacking. Or, en cas de non réponse du CPP dans les délais réglementaires imposés, l'avis est considéré comme défavorable. De ce fait, l'immobilisation de la plateforme pourrait engendrer le refus de certains essais sans que ceux-ci aient été analysés. Certaines études risqueraient de ne jamais être mises en place ou, le ministère chargé de la santé, pouvant être saisi en cas de premier avis défavorable pourrait être sur-sollicité par la répétition de ces refus implicites.

Finalement, un mode dégradé, permettant le relai de la plateforme en cas de panne semble indispensable afin d'assurer la pérennité du dispositif en toute circonstance.

Outre la plateforme informatique, les CPP seront amenés à adopter de nouvelles fonctions, notamment dans le cadre des essais de type 3.

Le CCTIRS ayant été dissous et partiellement remplacé par le CEREES, ce sont les Comités de Protection de Personnes qui reprennent les fonctions vacantes.

Ainsi, pour les recherches de types 3, entrant dans le cadre de la MR003, les CPP reprennent la mission du CCTIRS qui était d'évaluer la méthodologie de la recherche et la pertinence des données recueillies en regard de l'objectif de l'étude. Ceci vient donc s'ajouter à la mission principale des CPP qui est de fournir un avis sur l'aspect éthique de la recherche afin de garantir la sécurité des patients ou volontaires sains.

Impacts organisationnels :

Les Comités de Protection des Personnes sont sans nul doute les entités les plus touchées par la modification réglementaire. En effet, à compter de l'année 2019, ceux-ci seront également impliqués dans l'évaluation des dossiers sous le règlement européen pour les essais correspondants.

Cependant, selon un rapport d'activité publié par l'inspection générale des affaires sociales en janvier 2014, 2950 dossiers initiaux ont reçu un avis des 39 CPP au cours de l'année 2012. [67] Ceci nous donne un total d'environ six dossiers initiaux par CPP et par mois, sans compter les soumissions pour modification substantielle.

Au cours de cette même année, le CCTIRS a réalisé l'analyse de 900 dossiers initiaux. [67] Or une partie de ses fonctions sera reprise par le CPP, ce qui ajoute une partie de ces dossiers aux dossiers initiaux déjà traités par chaque comité.

Finalement, par l'expansion constante de la recherche clinique, 1050 dossiers supplémentaires ont été déposés au cours de l'année 2015, ce qui ramène à un total de presque 8 dossiers par mois et par comité. [67]

L'IGAS avait pourtant publié en 2005 un rapport stipulant la nécessité de limiter le nombre d'analyses par séance à 5 dossiers maximum [68]. Or, en effectuant une séance mensuelle, il est impossible pour les CPP de respecter ces recommandations.

Il est indéniable que l'étude des dossiers à la fois nationaux, anciennement adressés au CCTIRS et des projets européens est impossible à réaliser avec le nombre de CPP actuel, dans les délais imposés par la législation.

De plus, si entre janvier 2014 et décembre 2015 50% des dossiers se voyaient obtenir un avis dans les 57 jours en moyenne, pour les 50% restant, les délais étaient dépassés. [69]

En rassemblant l'ensemble de ces éléments, l'impact organisationnel de la nouvelle législation sera presque impossible à minimiser pour les CPP, sans la formation

de nouveaux comités ou l'augmentation des fonds pour le recrutement de bénévoles afin d'augmenter les séances.

Il serait également plus intéressant d'amener le CEREEES, remplaçant partiellement le CCTIRS à adopter l'ensemble des fonctions de ce dernier dans le but de conserver uniquement la fonction principale des CPP. Par ce maintien de spécialisation, les analyses pourraient être plus approfondies de par la charge de travail moins conséquente, de même que les délais réglementaires actuellement évalués à environ 62 jours pour les CPP, pourraient être respectés. [70]

Finalement, le parlement Français a pris conscience de cette surcharge de travail et a décidé, dans un premier temps, de suspendre dès le 08 février 2017 le décret d'application portant sur les essais en cosmétologie, que les CPP avaient également en charge. [71]

En conclusion, de nombreux points positifs sont induits par les changements réglementaires, comme le tirage au sort des CPP, l'amélioration des procédures simplifiées, ou encore l'appréciation du niveau de risque d'un essai. Pour autant, de nombreuses mesures restent à éclaircir ou à observer en pratique. Mais il sera probablement inévitable de ne pas voir apparaître à l'avenir d'autres modifications de la loi Jardé, notamment au niveau de l'activité des CPP.

L'ANSM

Dans le cadre de la loi Jardé, l'ANSM a toujours pour mission d'évaluer la qualité et la sécurité du traitement employé. Pour un médicament expérimental par exemple, l'autorité évalue la qualité du médicament, la posologie utilisée etc.

L'application de la loi Jardé n'impacte que très peu l'ANSM. Seuls deux changements notables sont induits au niveau de leurs fonctions.

Dans un premier temps, les études non interventionnelles nécessitent désormais un numéro Id-RCB et donc un enregistrement sur la base de données de l'ANSM.

Dans un second temps, l'ANSM reçoit, pour information, les résumés de protocole, les protocoles et les avis de CPP des essais de catégorie 2 et 3. Il sera donc indispensable pour l'agence de mettre en place une base de données spécifiques à ces études afin de distinguer et conserver une trace des essais envoyés pour information, de ceux soumis pour autorisation.

En dehors du cadre réglementaire de la loi Jardé, l'ANSM a mis en place une phase pilote permettant la transition à la directive européenne n°536/2014 prévue à compter de 2019 pour les essais médicamenteux.

Dans cette phase pilote, l'agence analyse la première partie du dossier, sur les mêmes principes que ceux appliqués au sein de la loi Jardé, à savoir la qualité et sécurité du médicament.

Cette situation, bien qu'indispensable à la préparation du règlement européen paraît cependant complexe à mettre en œuvre. En effet, l'ANSM devra donc, pour certains projets, appliquer la méthodologie et les critères d'analyse du règlement européen, et pour d'autres essais de type 1, appliquer les exigences de la loi Jardé.

En outre, mis à part cette double organisation, les délais, normalement applicables dans le cadre du règlement européen sont adaptés, pour le moment, afin de respecter les délais de la réglementation française, comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous, issu du guide de l'ANSM pour les volontaires de la phase pilote.

Ce remaniement des délais implique ainsi un croisement supplémentaire entre les différentes réglementations, rendant la compréhension et l'application de chacune particulièrement flou. En effet, comme nous pouvons le voir dans ce tableau, certains délais sont écourtés tandis que d'autres, n'étant pas applicables dans le cadre de la loi Jardé sont supprimés du processus de la phase pilote.

	Règlement Européen	Phase Pilote
réception de la demande	J0	J0
envoi de la recevabilité	*+10j = J10	*+7j = J7
<i>réception des réponses du promoteur si NR</i>	<i>*+10j = J20</i>	
<i>envoi de recevabilité</i>	<i>*+5j = J25</i>	
évaluation du dossier	*+26j = J26 [1]	*+19j = 26J
coordination entre EM	*+12j = J38	
consolidation questions	*+7j = J45	
finalisation du rapport initial et/ou envoi des questions	J45	*+8j = J33
Clock stop	Clock stop	non
réception des réponses du promoteur	*+12j = J57	*+12j = J45
rapport final d'évaluation	*+12j = J79	
coordination / finalisation d'évaluation	*+7j = J86	
finalisation du rapport final d'évaluation	J86	*+12j = J57
envoi de la notification	*+5j = J91	*+3j = J60

Source : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/038d037fca993abc5a5d9e61d141fff.pdf [72]

Du côté promoteur :

Depuis la parution du décret d'application de la loi Jardé, le promoteur doit soumettre ses projets selon les nouvelles directives imposées par la loi. Il peut également faire le choix d'être volontaire à la phase pilote de l'ANSM pour ses essais médicamenteux, afin d'appréhender la prochaine application de la directive européenne et soumet alors simultanément son dossier à l'ANSM et au CPP

Impacts organisationnels :

Les aspects organisationnels pour l'ANSM seront principalement de l'ordre technique, avec la nécessité de mettre en place une gestion appropriée de la base de données des études Id-RCB interventionnelles mais aussi non interventionnelles. L'application du nouveau règlement nécessitera également la création d'une messagerie dédiée aux études envoyées pour information mais également une base d'archivage pour ces protocoles.

Par ailleurs, dans le cadre de l'application prochaine du règlement européen, l'ANSM devra appliquer à la fois la loi Jardé mais aussi la directive n°536/2014 pour certains essais médicamenteux.

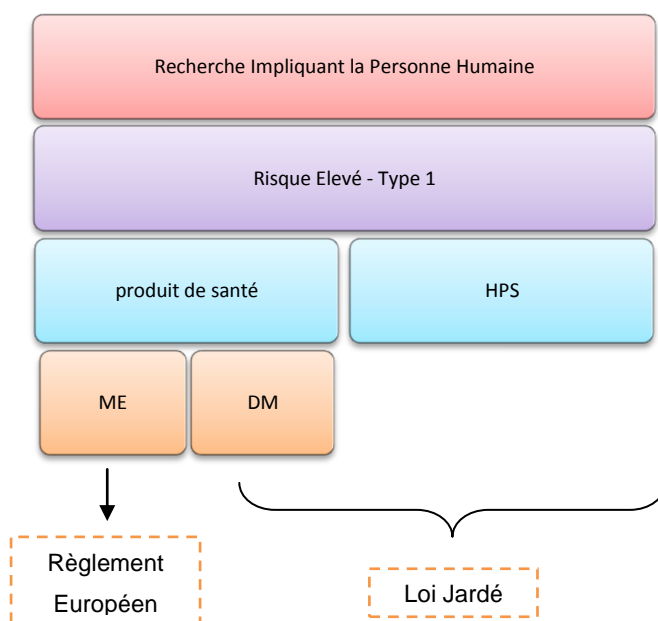
La solution aurait pu être l'adaptation plus précise de la loi Jardé pour les essais portant sur les produits de santé.

En effet, si la loi Jardé proposait d'ores et déjà les mêmes délais réglementaires et les mêmes exigences que le règlement européen, cela aurait permis de minimiser l'impact du double changement de réglementation à court terme, chose qui renforce actuellement l'instabilité des cadres réglementaires.

II. Le règlement européen

1. Organisation d'une soumission de projet

Le règlement européen entrera en vigueur à compter de l'année 2019. Les promoteurs d'essais cliniques pourront alors effectuer leurs soumissions réglementaires via un portail proposé par l'EMA, pour les essais interventionnels médicamenteux.



a) Soumission du projet :

Le promoteur dépose donc son projet sur un portail unique européen. Au cours de ce dépôt, il précise les états membres destinés à participer à l'essai et propose l'un d'entre eux comme membre rapporteur. [73]

L'état membre proposé peut ensuite refuser son statut qui est alors transféré à un autre état membre, en capacité d'être rapporteur. [73]

Si aucun état membre ne peut être rapporteur ou, dans le cas contraire, si plusieurs états peuvent être rapporteurs, un état est choisi par l'intermédiaire d'un accord entre les états participants à l'étude et en tenant compte des critères de sélection établis par le GCEC. [74]

L'état rapporteur a ensuite un délai de six jours pour manifester son statut via le portail unique. [73]

b) Analyse et réponse au projet

L'analyse du projet se scinde en deux parties [73] :

- Rapport d'évaluation – Aspects relevant de la partie I – « évaluation coordonnée entre Etats membres concernés » (Annexe II)
- Rapport d'évaluation – Aspects relevant de la partie II – «une évaluation par chaque Etat membre concerné » (Annexe III)

Le rapport d'évaluation de la partie I s'axe sur la concordance du projet en regard du nouveau règlement européen. L'ensemble des états membres prend part à l'étude de cette partie mais c'est uniquement l'état rapporteur, en tenant compte des observations des autres membres, qui transmet l'avis final, autorisant ou non le projet au sein de l'union Européenne et des états concernés.

Le rapport d'évaluation de la partie II est ensuite analysé dans chaque état membre participant par le comité d'éthique national. Ce dernier peut tout à fait émettre un avis défavorable et justifier la non autorisation de mise en place de l'essai dans le pays. [47][73]

2. Mise en place du règlement

Bien qu'ayant pour but premier la simplification des essais sur le territoire européen et l'accélération des démarches réglementaires, point faible principal du territoire français, il ne sera pas chose aisée de mener à bien son application.

Dans un premier temps, le RE était prévu pour le mois de mai 2016. L'EMA, en charge de la future plateforme regroupant les soumissions annoncera finalement une date d'application en octobre 2018 pour finalement la repousser de nouveau au courant de l'année 2019 en raison de difficultés techniques liées à la plateforme. [75][76][77]

Le portail devra notamment permettre la possibilité de désigner un état rapporteur mais aussi d'autres fonctionnalités spécifiques au règlement.

De plus, comme pour le site de tirage au sort du CPP, il est indispensable pour l'EMA de mettre au point un mode dégradé du portail ou bien un système de relai en cas d'immobilisation de la plateforme.

En effet une telle panne entrainerait d'énormes perturbations au sein des états membres, notamment dans les délais de réponse mais également d'un point de vue éthique.

Lors de la seconde phase d'analyse (partie II), chaque état doit se prononcer sur l'aspect éthique de l'essai d'un point de vue national. Or, si l'état membre ne rend pas son verdict avant le délai imposé, l'essai sera considéré comme recevable sur le territoire. Cependant, dans la partie I de l'évaluation, qui porte d'avantage sur la méthodologie de l'essai, l'autorisation de l'état rapporteur est également implicitement favorable. Le fait de rendre l'autorisation tacite des deux phases est très discutable puisque la sécurité et le respect de l'intégrité des patients dans certains essais pourraient être mal jaugés et laisser place à des essais mal élaborés, d'un point de vue méthodologique et éthique.

Diverses solutions pourraient alors se présenter afin d'éviter ce type de situation induite par les autorisations tacites.

Dans un premier temps, le blocage des délais devrait être rendu possible par l'administrateur de la plateforme en cas de panne. Ainsi, si le portail unique est immobilisé pour une raison quelconque, l'ensemble des délais en décompte est stoppé le temps de la réparation. Par exemple, si pour un essai soumis le 16 juillet 2017 (J0), la plateforme n'est plus accessible à compter du 3 août (J18), et ne sera de nouveau opérationnelle qu'au 29 septembre (J75), le décompte reprendra à J18 pour l'essai en question.

Une seconde solution serait pour les autorités compétentes, en phase I et en phase II, de pouvoir prolonger exceptionnellement une fois le délai de réponse par essai. Cela permettrait de ne pas avoir d'autorisation sans analyse correctement effectuée ou encore de supprimer le caractère tacite concernant l'autorisation de la phase I.

Finalement, la directive n°536/2014 encadre exclusivement les essais de type 1 portant sur un médicament expérimental. Les essais de type 1 portants sur les dispositifs médicaux sont quant à eux régis par la loi Jardé, mais une nouvelle directive du RE sera prochainement publiée afin de reprendre la législation de ces essais.

Les délais réglementaires des deux législations :

Certaines différences apparaissent entre la loi Jardé et la nouvelle directive du règlement Européen, notamment au niveau des délais de déclarations initiales, des événements indésirables ou encore de l'archivage.

Selon la loi Jardé, les CPP et l'ANSM disposent d'un délai de réponse de 60 jours à compter de la réception du dossier pour transmettre leur avis ou autorisation. [44]

Dans le cadre du règlement Européen, ce délai est de 45 jours pour la phase 1 avec une possibilité pour l'état rapporteur d'instaurer un clock stop de 31 jours en cas de demande d'information. Le promoteur dispose quant à lui de 12 jours pour transmettre ce complément d'information.

Simultanément, les états membres disposent du même délai de 45 jours afin de transmettre leur décision concernant la phase d'évaluation II ou d'un clock stop de 31 jours pour un complément d'information.

Ceci ramène à un délai total compris entre 45 jours et 88 jours maximum pour l'analyse des deux phases s'il y a ou non une demande d'informations complémentaires.

Dans un second temps, le délai de transmission des EIGI (Evénements Indésirables Graves Inattendus) reliés au traitement, ou SUSAR diverge aussi selon la réglementation.

Dans le cadre de la loi Jardé, ces EIGI reliés ayant entraîné la mise en jeu du pronostic vital ou le décès du patient sont à transmettre par le promoteur aux autorités compétentes sans délai. En revanche, dans le cadre du RE, ces mêmes EIGI sont à transmettre dans les 7 jours. Seuls les délais pour les EIGI non reliés sont identiques, à savoir 15 jours.

Finalement, le temps d'archivage imposé par la loi Française est toujours de 15 ans tandis que le règlement européen imposera une conservation de l'ensemble des documents de l'étude pour une durée minimum de 25 ans. Seul le temps d'archivage des dossiers patients sera propre aux normes en vigueur dans chaque état membre.

Impacts organisationnels:

La plateforme de déclaration nécessitera la mise en place de formations à destination des promoteurs afin d'appréhender son fonctionnement.

De plus, certaines adaptations seront probablement indispensables afin de limiter l'impact des autorisations implicites des deux parties d'évaluation du dossier.

Finalement, par ces divergences d'application entre la loi Jardé et le règlement européen, il ne sera pas chose aisée de s'approprier les nouvelles obligations, à la fois pour les autorités compétentes et les promoteurs.

Il sera nécessaire de réadapter l'organisation pour chacune de ces parties afin de limiter les erreurs potentielles liées à l'application des règlements, comme par exemple pour les déclarations d'EIGI

Pour cette dernière partie portant sur deux cas concrets, j'ai travaillé avec Madame Marie VANSEYMORTIER chef de projet en cancérologie et coordinatrice de la cellule promotion au centre Oscar Lambret. Nous avons revu ensemble les dépôts réglementaires qu'elle a pu effectuer depuis la parution du décret d'application de la loi Jardé.

Les deux essais n'étant pas médicamenteux, la soumission volontaire selon la phase pilote de l'ANSM n'est pas applicable. En conséquence, nous verrons deux cas concrets de dépôts réglementaires uniquement selon la loi Jardé.

I. L'étude TEP-CURIE

L'étude TEP-CURIE est une étude monocentrique interventionnelle, intitulée « *Faisabilité d'un TEP-TDM réalisé au J1 de la curiethérapie chez des patientes présentant un cancer du col utérin localement avancé traitées initialement par radio-chimiothérapie concomitante* » et promue par le centre Oscar Lambret.

Son objectif principal est d'étudier la faisabilité de la TEP-CURIE en termes d'examen réalisé, d'interprétation de l'imagerie TEP concluante, de transfert d'image en DICOM réussi, de propositions de contourage.

Dans le cadre de cette recherche, les procédures spécifiques à l'étude (i.e. additionnelles à la prise en charge standard des patientes) sont deux examens d'imagerie (TEP-TDM). Selon l'ancienne réglementation, cette recherche aurait pu être qualifiée en « recherche visant à évaluer les soins courants ». Avec la loi Jardé et plus spécifiquement l'arrêté du 3 mai 2017 définissant les essais à risques et contraintes minimales, cette recherche n'est pas considérée comme relevant de cette catégorie puisque des injections de produits sont nécessaires avant les imageries.

Sur ce point, l'impact de la nouvelle réglementation est plutôt positif car elle établit précisément une liste des interventions dites à risques et contraintes minimales et permet au promoteur de qualifier plus facilement sa recherche en diminuant le risque de requalification par les autorités.

Dans un premier temps, le promoteur effectue l'enregistrement de l'essai sur le site de l'ANSM, afin d'obtenir un numéro id-RCB.

La nouvelle réglementation n'a pas d'impact direct sur cette étape qui existait déjà. La seule difficulté étant l'absence de mise à jour de la plateforme qui propose un menu déroulant contenant les anciennes dénominations de recherche, et non celle établie par la loi Jardé.

Enregistrement RCB - Étape 1/2 : Informations générales et de qualification RCB Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

(* saisie obligatoire)

Importer vos informations générales (optionnel)

Localisation du fichier Parcourir... Importer ?

Information sur le demandeur

Raison sociale* (ou nom s'il ne s'agit pas d'une personne morale) ? Catégorie* -- Choisir une catégorie -- ?

Adresse*

Code Postal* Ville*

Pays* France N° Siret

Contact administratif

Nom* M. Mail sandra.touratier@ansm.santefr.fr

Téléphone* Fax*

Qualification RCB

Type RCB* **Sélectionner un type de RCB** ?

Type de dossier*

En cochant cette case, un fichier transmis, fichier que vous pourriez importer vos informations générales

- Constitution d'une collection d'échantillons biologiques (CEB)
- Changement substantiel de finalité d'une collection d'échantillons biologiques (CEB)
- Recherches visant à l'évaluation des soins courants
- Médicament
- Produit biologique à effet thérapeutique (Préparation de thérapie cellulaire, Tissus, Organes, PSL)
- Dispositif Médical (DM) ou Dispositif Médical Diagnostic In Vitro (DM DIV)
- Produit cosmétique
- Autres recherches biomédicales

Source : <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine>

Une fiche explicative est également mise à disposition sur ce même site afin de guider les promoteurs dans leurs déclarations, en attendant la mise à jour du formulaire.

[41]

On retrouve, par exemple, la marche à suivre ci-dessous [41]:

Dans l'attente d'une mise à jour de l'interface de la page internet de l'ANSM, pour les recherches à risques et contraintes minimales et les recherches non interventionnelles, il convient de sélectionner le choix « Autres recherches biomédicales » dans le menu déroulant de la rubrique « Type RCB » (cf. ci-dessous)

Ensuite, la chef de projet a soumis le protocole à l'assurance et la note d'information/consentement au comité patient pour relecture. Ces démarches, initiées au mois de juin, étaient faites dans l'urgence, en raison de la fermeture imminente de la plateforme VRB des CPP pour la période estivale.

Après finalisation des deux démarches précédentes, la chef de projet a pu rassembler l'ensemble des documents nécessaires à la soumission du projet. Cette soumission doit être immédiate à compter du tirage au sort du comité, c'est pourquoi, il est indispensable de s'assurer que le dossier est complet avant d'initier la procédure.

La composition du dossier de demande d'avis auprès du CPP a été modifiée par l'arrêté du 2 décembre 2016 « *Fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 1° ou au 2° de l'article L1121-1 du code de la santé publique, ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L5311-1 du même code* »

Les documents à fournir, pour le comité d'éthique et l'autorité compétente sont les suivants :

Pour l'ANSM [78]	Pour le CPP sélectionné
<ul style="list-style-type: none"> - Courrier de demande de l'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) - Formulaire de demande d'essai d'AEC issu de l'enregistrement EUDRACT - Protocole de l'essai et résumé du protocole - Brochure Investigateur (BI) et/ou Résumé des caractéristiques du produit (RCP) - Information de référence sur la sécurité (IRS) - Dossier du Médicament Expérimental - Copie de l'avis du CPP dès que disponible 	<ul style="list-style-type: none"> - Numéro d'identification (Id-RCB ou EUDRACT) - Courrier de demande d'avis - Formulaire de demande d'avis - Copie du/des autorisation(s) de lieu(x) pour les essais de type 1 (article L1121-1 du CSP) - Protocole de l'étude - Résumé du protocole - Brochure investigateur ou notice d'instruction, synthèse des données de sécurité et d'utilisation si DM - Note d'information destinée au patient - Formulaire de consentement - Attestation d'assurance - Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques - La liste des investigateurs et leur CV - Décision de l'ANSM si disponible

Les documents présentés ci-dessus concernant le dossier de soumission à l'ANSM sont à transmettre pour tout type de dossiers. Certains documents complémentaires peuvent être requis pour certains essais spécifiques. Annexe V

Soumission au CPP :

Afin de procéder au premier tirage au sort d'un CPP sur la plateforme, il est nécessaire de faire une demande d'identifiants afin de se connecter à la plateforme. Or, lorsque cette

demande d'identifiants était faite, une erreur apparaissait sur la page d'accueil, empêchant la récupération des identifiants. Dans ce cas, il a été nécessaire d'écrire un e-mail à la DGS afin d'obtenir une solution. La personne en charge de la maintenance de la plateforme nous a donc transmis les identifiants de manière manuelle. Après cela, la connexion et le tirage au sort se sont faits sans encombre. Le promoteur reçoit alors un e-mail avec le Comité de Protection des Personnes tiré au sort, auquel il doit soumettre immédiatement le projet. Simultanément, le CPP concerné est également alerté du dossier pour lequel il a été tiré au sort et qu'il s'apprête à recevoir.

Notre dossier comprenait, par exemple, la lettre du promoteur adressée au Comité de Protection des Personnes sélectionné, comprenant les éléments suivants [79] :

- le titre exact du protocole (c'est ce titre qui doit figurer sur tous les documents relatifs au protocole) et le numéro d'identification délivré par l'ANSM (n° EudraCT dans le cas des médicaments – n° ID-RCB pour les autres);
- le nom et les coordonnées du promoteur ; si le promoteur n'est pas dans la communauté européenne, précisez le nom et l'adresse du représentant légal
- le nom et les coordonnées du demandeur si nécessaire.
- le nom de l'investigateur (coordinateur) et ses coordonnées sur le lieu de recherche.
- la catégorie de la recherche (1, 2 ou 3) et le type de recherche (médicament, dispositif médical, recherche « hors produit de santé »,...)

A l'issue de cette étape, et dès réception du dossier de demande d'avis, le CPP dispose de 60 jours pour étudier le projet et rendre sa décision concernant l'aspect éthique de l'essai, ou demander un complément d'information au promoteur.

- En cas d'avis défavorable : le promoteur ne peut soumettre le projet à un second CPP. Il peut, s'il le souhaite, saisir le Ministère chargé de la Santé pour un second avis auprès d'un CPP que le ministère sélectionnera lui-même.
- En cas de non réponse dans les 60 jours : l'avis est considéré comme implicitement défavorable. Dans ce cas, le promoteur peut également saisir le Ministère chargé de la Santé.

Dans notre cas, une demande de complément d'informations a été formulée par le CPP le 25/07/2017. Suite à notre réponse adressée le 09/08/2017, nous avons reçu un avis favorable le 29/08/2017.

Soumission à l'ANSM :

En parallèle, le promoteur soumet à l'Agence Nationale du médicament son projet pour autorisation de mise en place. Dans notre cas, la transmission du projet s'est faite, par courrier électronique en utilisant la messagerie sécurisée EudraLink, qui est la voie à utiliser préférentiellement comme indiqué dans l'avis aux promoteurs.

Notre dossier était composé, entre autre, du « Formulaire de demande d'autorisation auprès de l'Agence Nationale de Sécurité et du Médicament ». Ce formulaire contient par exemple, la section suivante :

D. DONNÉES SUR LE(S) PRODUITS(S) EXPÉRIMENTAL (AUX) UTILISÉ(S) DANS LA RECHERCHE : PRODUITS(S) ÉTUDIÉ(S) OU UTILISÉ(S) COMME COMPARATEUR(S)			
Indiquer ici quel PE est concerné par cette section D ; si nécessaire, utiliser d'autres fiches pour chaque PE utilisé dans l'essai (à numérotter de 1 à n) :			
Cette section concerne le PE numéro :			
PE étudié	oui	non	
PE utilisé comme comparateur	oui	non	
D.1. DESCRIPTION DU PRODUIT EXPÉRIMENTAL			
Nom du produit, le cas échéant :			
Nom de code, le cas échéant :			
Voie d'administration (utiliser les termes standard) :			
Dosage (préciser tous les dosages utilisés) :			
- Concentration (nombre) :			
- Unité de concentration :			
Le produit expérimental contient-il une substance active :			
- d'origine chimique ?	oui	non	
- d'origine biologique ?	oui	non	
Est-ce :			
- un produit à base de plantes ?	oui	non	

Cette section permet ainsi de décrire précisément la nature du Produit Expérimental concerné par l'essai et fourni une description détaillée du produit dans le but d'optimiser l'analyse de l'ANSM.

L'autorité dispose alors d'un délai 60 jours pour évaluer l'essai et transmettre sa décision ou demander un complément d'information. A l'issue de ce délai, trois possibilités se présentent également au promoteur :

- En cas d'autorisation : le promoteur peut mettre en place son projet s'il a déjà obtenu l'avis favorable du CPP et l'autorisation de la CNIL si cela est nécessaire
- En cas de refus : le promoteur peut soumettre de nouveau son projet, à condition de l'avoir modifié selon les remarques de l'ANSM.
- En cas de non réponse à l'issue des 60 jours : l'autorisation de l'ANSM est considérée comme acquise. Une demande d'attestation de cette autorisation peut alors être demandée par le promoteur auprès de l'autorité.

Dans notre cas, un courrier intermédiaire de demande de compléments d'informations a été envoyé par l'ANSM le 23/08/2017 avec réponse souhaitée pour le 25/08 au plus tard. La réponse a été adressée le 24/08/2017 et l'autorisation reçue le 28/08/2017.

A l'issue de l'obtention de l'ensemble de ces autorisations, l'essai clinique peut être soumis en CEC (Commission des Essais Cliniques) pour une mise en place future au Centre Oscar Lambret.

II. L'étude QUALIPRO

L'étude QUALIPRO est une étude interventionnelle monocentrique, à risques et contraintes minimales intitulée « *Evaluation des symptômes et de leur impact sur la qualité de vie des patients après rétablissement de la continuité digestive consécutive à une proctomie pour un cancer du rectum.* »

Son objectif principal est d'obtenir une évaluation objective de l'intensité des symptômes à l'aide du score de LARS et de leur retentissement sur la qualité de vie des patients ayant bénéficié d'une proctomie pour cancer du rectum suivi d'un rétablissement de la continuité digestive un an après la seconde intervention.

Le score LARS (Low Anterior Resection Syndrom) est un score permettant l'appréciation et la gradation des symptômes vécus par les patients à l'issue d'une proctomie. Il est composé de 5 questions comportant chacune 3 réponses possibles. Chacun de ces réponses est attribuée à un nombre donc la somme maximale est de 42 avérant le diagnostic d'un LARS majeur.

La qualité de vie des patients est, quant à elle, évaluée selon les scores QLQ-C30 et QLQ-CR29.

Le questionnaire QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire) a pour objectif d'évaluer en 30 questions l'impact des événements vécus par le patient sur l'activité quotidienne.

Le questionnaire QLQ-CR29 est un module complémentaire du QLQ-C30, spécifique au cancer colorectal. [80] Il est axé plus spécifiquement sur les effets potentiels du traitement du cancer sur le patient, comme par exemple les troubles urinaires, la perte de cheveux ou les effets en lien avec une poche de stomie. [81]

Afin de procéder à la soumission du projet, le promoteur a enregistré l'essai sur le registre des essais cliniques de l'ANSM via un portail internet afin d'obtenir le numéro Id-RCB de l'étude, au mois de mai 2017. Ce numéro est à transmettre pour chaque soumission réglementaire. [82]

Parallèlement, une demande d'assurance a été formulée, conformément aux nouvelles dispositions de la loi Jardé. Cette attestation d'assurance était indispensable pour finaliser le dossier de soumission au CPP.

Durant le mois de mai, le chef de projet a soumis auprès d'un comité patient la note d'information et de consentement pour relecture. La relecture par un comité patient n'est pas imposée par la réglementation mais est recommandée par la mesure 5.4 du plan cancer 3 précisant la nécessité « *d'informer mieux les patients et les associations de patients des recherches en cours et à venir, les impliquer davantage dans leur élaboration et les aider à y participer* ».

Le promoteur répond aux commentaires et propositions de modifications émis par les relecteurs du comité mais reste libre de prendre en compte ou non les remarques. Dans le cas de QUALIPRO, la plupart des remarques ont été prises en compte. Suite à quelques discussions et modifications, une version finale a été retenue, d'un commun accord avec le comité et le coordonnateur de l'étude.

Soumission au CPP :

Suite aux démarches décrites ci-dessus, la soumission au CPP pouvait être effectuée.

Ayant déjà un identifiant de connexion à la plateforme VRB, le tirage au sort du CPP s'est ensuite déroulé très facilement. En moins de dix minutes, le CPP tiré au sort était attribué au chef de projet qui a pu soumettre le dossier immédiatement.

Dans un délai de seize jours, le promoteur a reçu l'avis « favorable sous réserve » du CPP concerné. Cela signifie que le CPP demande un complément d'information ou d'autre justification concernant l'étude.

Dans notre cas, la question portée sur l'existence d'autres supports utilisés en vue du recrutement des patients.

Après réception des compléments d'information, le CPP a évalué les nouvelles informations et transmis son avis favorable le 11 juillet dernier.

ANSM et CNIL :

Etant une étude de type 2, le promoteur devait transmettre, le protocole, le synopsis, et l'avis du CPP à l'ANSM, pour information.

De plus, le Centre Oscar Lambret (COL) ayant déjà un engagement de conformité avec la CNIL, conformément à la méthodologie de référence MR001, aucune démarche supplémentaire n'était nécessaire.

L'essai a finalement nécessité un délai de 20 jours ouvrés entre la soumission du projet et la réception de l'avis favorable du CPP, ce qui est relativement rapide.

A l'issue de ces démarches, et ayant obtenu l'approbation nécessaire, l'étude QUALIPRO peut désormais être mise en place dans le centre participant en vue du recrutement des patients.

Par ces deux cas concrets, nous avons pu voir que dans un premier temps il a fallu faire face à certains soucis techniques notamment en lien avec la plateforme du CPP et certaines interrogations qui demeurent parfois quant à la qualification des essais cliniques. Cependant, ces éléments tendent à s'améliorer au fur et à mesure, avec la parution de listes pouvant aider les promoteurs, mais également par la mise à jour des documents et formulaires existants, en concordance avec les directives de la loi Jardé.

Finalement, pour ces deux études, et ce malgré une demande d'informations complémentaires, les délais réglementaires ont été respectés et ont permis une mise en place rapide des essais.

Conclusion

La recherche clinique prend ses racines à compter du Vème siècle par l'intermédiaire de tests sur les prisonniers. Si les techniques étaient intolérables, l'Homme a compris très tôt l'intérêt d'appréhender le mécanisme des pathologies et la fonction de défense du corps humain afin d'établir une thérapie efficace.

Mais très vite, de nombreuses déviances sont apparues, entraînant de nombreux abus au profit de découvertes, parfois impertinentes.

La mise en place d'un cadre réglementaire était donc indispensable mais ce n'est qu'en 1988 que l'on vit apparaître la première loi Française.

La loi Huriet-Sérusclat fut alors le point de départ du cadre législatif français, encadrant les essais thérapeutiques menés sur l'Homme dans l'hexagone. Le bilan de cette première loi a amené ensuite le vote de la loi de santé publique, encadrant d'avantage la sécurité des patients participants aux essais.

Cependant, la constante évolution de la recherche clinique au fil des décennies et l'émergence des thérapies toujours plus innovantes a amené la réglementation à évoluer jusqu'au vote de la loi Jardé en 2012. Cette dernière fut finalement modifiée avant sa publication dans un souci d'harmonisation avec la directive européenne n°536/2014.

La loi Jardé a pour but premier de faciliter la mise en place des essais sur le territoire mais surtout de définir plus précisément les types d'essais cliniques selon leur niveau de risque. De plus, elle encadre désormais les essais non interventionnels, dits observationnels, autrefois en situation de vide juridique.

Ces interventions de la loi Jardé et l'élargissement de son champ d'application permettent la mise en place d'un cadre plus concret des essais cliniques mais également une appréhension facilitée pour les personnes s'y prêtant.

De plus, les récents événements concernant un essai thérapeutique mené sur des volontaires sains ont aussi amenés la réglementation à évoluer et s'intensifier en termes de vigilance. Malgré l'impact négatif et justifié que ce type d'événement a pu engendrer, cela a permis l'émergence d'une surveillance plus poussée pour l'ensemble des effets indésirables, notamment auprès des volontaires sains.

Dans les prochains mois, la directive n°536/2014 du règlement européen sera applicable pour les essais interventionnels médicamenteux et viendra en complément de la loi Jardé.

Le règlement européen aura pour but d'harmoniser les pratiques d'acceptation des essais cliniques pour l'ensemble des états membres et ainsi de faciliter leurs mises en place à l'international.

Ces évolutions réglementaires vont permettre globalement d'améliorer d'avantage la qualité de la recherche clinique et de garantir la sécurité des patients.

Néanmoins, la simplification voulue de mise en place des essais cliniques est compromise par l'application parallèle des réglementations Française et Européenne. De plus, la publication de textes modificatifs (décret modificatif du 9 mai 2017, arrêté RIRCM) et de nouveaux arrêtés amène un contexte d'instabilité supplémentaire.

Il sera ainsi nécessaire pour l'ensemble des corps impliqués dans la mise en place des essais de s'imprégner de ces changements afin de continuer à garantir la sécurité des patients et mener à bien les recherches futures.

En conclusion, les changements successifs de la réglementation en recherche clinique sont indispensables mais peuvent être complexes à appréhender, et créer une certaine confusion à court terme.

S'il est encore précoce de tirer des conclusions sur le fonctionnement de la loi Jardé. Il serait intéressant d'effectuer prochainement un premier bilan d'activité afin de cibler rapidement les adaptations nécessaires à la mise en pratique des textes.

Néanmoins, ces changements renforcent considérablement le respect de l'intégrité et la sécurité du patient au sein des essais, ce qui est un enjeu majeur dans la recherche. A plus long terme, si l'objectif de simplification et d'harmonisation des pratiques en recherche clinique s'avère atteint, il permettra, peut-être, l'ouverture de la recherche vers des domaines plus complexes, portant sur les pathologies rares par exemple, ou encore de réaliser des essais sur une population ciblée à plus grande échelle...

Bibliographie :

- [1] LEEM. Les études cliniques en 20 questions [en ligne]. (Page consultée le 30/05/2017)
<<http://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf>>
- [2] AVIESAN. Evaluation pré-clinique. [En ligne] (Page consultée le 28/05/2017).
<<https://aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/evaluation-pre-clinique>>
- [3] LA LIGUE CONTRE LE CANCER. Les essais cliniques et le comité de patients – Les différentes phases des essais cliniques. [En ligne] (Page consultée le 28/05/2017). <https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques>
- [4] VICAUT, E. (2011-2012). Les différentes phases en recherche clinique. [En ligne] (Page consultée le 28/05/2017).
<<http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/PhasesRC-COURS-IRC-TEC-4-nov-2011.pdf>>
- [5] Wrigley, A (2016). Les essais cliniques sur l'Homme n'ont pas toujours laissé de bons souvenirs. *Huffingyopost* [En ligne] (page consultée le 30/05/2017) <http://www.huffingtonpost.fr/anthony-wrigley/bons-et-mauvais-souvenirs-des-essais-cliniques-sur-lhomme_b_8990742.html>
- [6] UNITED STATES HOLOCAUST MEMORIAL MUSEUM. Les expériences médicales nazies. [En ligne] (Page consultée le 30/05/2017). <<https://www.ushmm.org/wlc/fr/article.php?ModuleId=25>>
- [7] HALIOUA, B (2014). Du procès au code de Nuremberg : Principes de l'éthique biomédicale. *Espace-ethique* [En ligne] (page consultée le 30/05/2017) < <http://www.espace-ethique.org/ressources/article/> >
- [8] WIKIPEDIA. Déclaration d'Helsinki [en ligne]. (Page consultée le 30/05/2017)
<https://fr.wikipedia.org/wiki/D%C3%A9claration_d%27Helsinki>
- [9] INSERM. Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale [En ligne]. (Page consultée le 02/06/2017)
<<http://cicgrenoble.inserm.fr/.pdf>>
- [10] INSERM. Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) [En ligne]. (Page consultée le 02/06/2017).
<<http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/aspects-reglementaires/bonnes-pratiques-cliniques-bpc>>
- [11] DEJEAN, V (2016). Recherche Clinique – Bonnes Pratiques Cliniques et Réglementation. [En ligne] (Page consultée le 04/06/2017)
<https://formation.gustaveroussy.fr/courses/TORINO/document/MODULE2_Traitementssystemique/.pdf>
- [12] La loi de santé publique de 1902. *Les Tribunes de la santé*, 2009/4 (n° 25), p. 129-129. DOI : 10.3917/seve.025.0129. (Page consultée le 10/06/2017) <<http://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante-2009-4-page-129.htm>>
- [13] BNDS. CCPPRB [en ligne] (Page consultée le 04/06/2017) <<https://www.bnbs.fr/dictionnaire/ccpprb.html>>
- [14] Le 3C28. Loi Huriet-Sérusclat [En ligne]. (Page consultée le 10/06/2017). <<http://www.3c28.fr/loi-huriet-serusclat.php>>
- [15] Loi Huriet – Que dit la loi ? *Le Figaro* [En ligne]. (Page consultée le 10/06/2017) <<http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/loi-huriet/que-dit-loi>>
- [16] SENAT. Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale [En ligne]. (Page consultée le 16/06/2017) <https://www.senat.fr/rap/r00-267/r00-2671.html>

- [17] LEMAIRE, F (2004). La recherche avec bénéfice individuel direct existe-t-elle ? *Med Sci* [En ligne] (Page consultée le 16/06/2017) <http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/5171/MS_2004_2_244.html>
- [18] Loi Huriet – Quelles sont les faiblesses de la première monture de la loi Huriet ? *Le Figaro* [en ligne]. (Page consultée le 10/06/2017) <<http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/loi-huriet/quelles-sont-faiblesses-premiere-mouture-loi-huriet>>
- [19] Loi Huriet – La loi Huriet a-t-elle évolué ? *Le Figaro* [En ligne]. (Page consultée le 10/06/2017) <<http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/loi-huriet/loi-huriet-t-elle-evolue>>
- [20] LEGIFRANCE. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JOFR n°185 du 11 août 2004 page 14277 [En ligne]. (Page consultée le 16/06/2017). <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte>>
- [21] SOLIDARITES-SANTE.GOUV. La recherche biomédicale. [En ligne] (Page consultée le 24/06/2017) <<http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-recherche-biomedicale>>
- [22] LEGIFRANCE. Code de la santé publique – Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Titre V, chapitre II, article n°88. [En ligne] (Page consultée le 24/06/2017). <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2004/8/9/SANX0300055L/jo#JORFSCTA000000906596>
- [23] LEGIFRANCE. Code de la Santé Publique - Article L1142-22. [En ligne] (Page consultée le 24/06/2017). <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006686032>>
- [24] ARS. Comités de protection des personnes (CPP). [En ligne] (Page consultée le 24/06/2017) <<https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>>
- [25] LEGIFRANCE. Code de la Santé Publique - Article L1121-13. [En ligne] (Page consultée le 25/06/2017). <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025457406&dateTexte=&categorieLien=id>>
- [26] DENIAU, R (2007). L'expérience française de mise en place d'une agence : *l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)*. [En ligne] (Page consultée le 30/06/2017) <<http://www.google.fr/Afssaps> >
- [27] LEGIFRANCE. Loi de santé publique du 9 août 2004 – chapitre II : Recherches Biomédicales – art. L. 1121-4. [En ligne] (Page consultée le 01/07/2017). <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000787078&dateTexte=&categorieLien=id>>
- [28] SENAT. Contrôle portant sur l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). [En ligne] (Page consultée le 30/06/2017). <<https://www.senat.fr/rap/r02-409/r02-4091.html>>
- [29] ANSM. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est créée – Point d'information. [En ligne] (Page consultée le 01/07/2017) <<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante-ANSM-est-creee-Point-d-information>>
- [30] MINISTERE DEL'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION. Organismes indépendants et organismes sous tutelle. [En ligne] (Page consultée le 08/07/2017) <<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/cctirs.html>>

- [31] CNRS. Origine de la loi Informatique et Libertés. [En ligne] (Page consultée le 08/07/2017). <<http://www.cil.cnrs.fr/CIL/spip.php?article1871>>
- [32] CNIL. Le fonctionnement. [En ligne] (Page consultée le 15/07/2017). <<https://www.cnil.fr/fr/le-fonctionnement>>
- [33] RECHERCHE CLINIQUE PARIS CENTRE. CNIL – Instruction dans la recherche clinique. [En ligne] (Page consultée le 15/07/2017). <http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/du-cp_cnil_20111123_SHN.pdf>
- [34] CNIL. Comment déclarer votre fichier ? [En ligne] (Page consultée le 15/07/2017) <<https://www.declaration.cnil.fr/declarations/declaration/accueil.action;jsessionid=9481295662D4D83FE1CC3AD4D7A2F9D3>>
- [35] DELSOL AVOCATS. Le règlement Européen sur les essais cliniques de médicament est publié ! [En ligne] (Page consultée le 15/07/2017). <<http://www.delsolavocats.fr/sdv/le-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament-est-publie/>>
- [36] LEEM. Accord sur le Règlement du parlement européen et du Conseil concernant les essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. [En ligne] (Page consultée le 15/07/2017). <<http://www.leem.org/accord-sur-reglement-du-parlement-europeen-du-conseil-concernant-les-essais-cliniques-de-medicaments>>
- [37] PRESCRIRE.ORG. Nouveau Règlement européen sur les essais cliniques (suite) : une avancée majeure en termes de transparence, à préserver. [En ligne] (Page consultée le 23/07/2017) <<http://www.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20140923NouveauReglementEssaisCliniques.pdf>>
- [38] APMNEWS.COM. UE : l'application du règlement sur les essais cliniques encore repoussée d'un an, à 2019. [En ligne] (Page consultée le 23/07/2017). <<http://www.apmnews.com/> >
- [39] Loi Jardé et son (ses) décret(s) d'application. 7^{ème} journée interrégionale GIRCI Grand Ouest. Maître Thomas ROCHE, 1^{er} juin 2017, Tours. 26 diapositives. [En ligne] (Page consultée le 23/07/2017). Diapositive n°5 - <<http://www.girci-go.org/PUBLICATIONS/documents/journee%20annuelle/2017%20nouvelle%20reglementation/1LoiJardeetsondecretdaplicationGIRCIgdO01062017T.ROCHE.pdf>>
- [40] LEGIFRANCE. Chapitre 1er : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine. [En ligne] (Page consultée le 23/07/2017). <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode>>
- [41] MINISTERE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. Recherches impliquant la personne humaine. [En ligne] (Page consultée le 22/07/2017). <<http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine>>
- [42] ANSM. Obtenir le numéro EUDRACT. [En ligne] (Page consultée le 22/07/2017) <[http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/(offset)/3)>
- [43] ANSM. Recherches impliquant la personne humaine (RIPH). [En ligne] (Page consultée le 29/07/2017). <<http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/>>
- [44] CPCAD. Cadre réglementaires RIPH en France. [En ligne] (Page consultée le 29/07/2017) <<http://www.cpcad.fr/fr/cadre-reglementaires-riph-en-france>>

[45] Mme Géraldine BOLET et Mr Francis VASSEUR. Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 – Présentation Powerpoint CPP Nord Ouest IV – diapositive n°12 (Document consulté le 29/07/2017).

Note : site internet actuellement en cours de modification – diapositive visible en Annexe VI

[46] ANSM. Médicament et produits biologiques de santé - Déclaration - Evènements et effets indésirables, faits nouveaux. [En ligne] (Page consultée le 29/07/2017).

<<http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Declaration-Evenements-et-effets-indesirables-faits-nouveaux/offset/4>>

[47] ANSM. Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation Européenne. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017).

<http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d02d0b5b63ada81c5b1181c24226d642.pdf>

[48] LEGIFRANCE. Code de la santé publique – Livre 1^{er} – titre II – Chapitre III - Article L 1123-6. [En ligne] (Page consultée le 6/08/2017). <<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle>>

[49] CNIL. Les enjeux pour 2017 : sécuriser le passage au règlement pour les professionnels. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017). <<https://www.cnil.fr/fr/les-enjeux-pour-2017-1-securer-le-passage-au-reglement-pour-les-professionnels>>

[50] CNIL. Méthodologie de référence MR001. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017).

<<https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement>>

[51] ASSURANCE-ESSAI-CLINIQUE. Les experts de l'Assurance essai clinique. [En ligne] (Page consultée le 28/08/2017). <<https://www.assurance-essai-clinique.com/>>

[52] ANSM. Déclaration – Evènements et effets indésirables, faits nouveaux. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017)

<<http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Declaration-Evenements-et-effets-indesirables-faits-nouveaux/offset/4>>

[53] CHU-ST-ETIENNE. Recherche Clinique : Comment rédiger un protocole de recherche ? – Plans types. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017). <http://www.chu-st-etienne.fr/Recherche/Pro/RedigerProtocole/NonInter.asp>

[54] Lauren DEMERVILLE. Nouvel encadrement des recherches biomédicales – Loi Jardé – présentation PowerPoint. [En ligne] (Pages consultée le 06/08/2017). http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/02/jarde_formation-janvier2017_LDemerville.pdf

[55] AEGERTER, P ; Evolutions réglementaires en Recherche Clinique et Epidémiologie – Loi Jardé – CNIL MR – SNDS. Présentation PowerPoint. [En ligne] (Page consultée le 22/07/2017). <http://www.urcpo.pifo.uvsq.fr/urcpo/wp-content/uploads/2017/02/URCPO_Jarde-CNIL-SNDS_20170217_PAR.pdf>

[56] ASSEMBLEE NATIONALE. Proposition de Loi. [En ligne] (Page consultée le 30/08/2017). <<http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion1372.asp>>

[57] CNIL. Méthodologie de référence MR-003. [En ligne] (Page consultée le 22/07/2017).

<<https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-003-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-sans-recueil-du-consentement>>

[58] CNRS. Message à tous les promoteurs de recherches observationnelles dans le domaine de la santé suite à la publication de la loi Jardé. [En ligne] (Page consultée le 31/07/2017). <<http://www.cil.cnrs.fr/CIL/spip.php?article2908>>

- [59] CHU-ST-ETIENNE. Définitions des différents types de recherche. [En ligne] (Page consultée le 29/07/2017) <<http://www.chu-st-etienne.fr/Recherche/Pro/Autorisation.asp>>
- [60] LA DOCUMENTATION FRANCAISE. Historique des lois de la bioéthique. [En ligne] (Page consultée le 31/07/2017). <<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/dossiers/bioethique/historique-lois-bioethique.shtml>>
- [61] ANSM. Application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : mise en place par l'ANSM d'une phase pilote – Point d'information. [En ligne] (Page consultée le 28/07/2017) <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-Mise-en-place-par-l-ANSM-d-une-phase-pilote-Point-d-information>>
- [62] ANSM. Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à six mois de la phase pilote – Point d'information. [En ligne] (Page consultée le 27/07/2017). <<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-six-mois-de-la-phase-pilote-Point-d-information>>
- [63] LEEM. Accord sur le Règlement du Parlement européen et du Conseil concernant les essais cliniques de médicaments à usage humaine et abrogeant la directive 2001/20/CE. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017). <<http://www.leem.org/accord-sur-reglement-du-parlement-europeen-du-conseil-concernant-les-essais-cliniques-de-medicaments>>
- [64] OCDE. L'OCDE appelle les pays à harmoniser les réglementations relatives aux essais cliniques afin de dynamiser le recherche médicale et de sauver des vies. [En ligne] (Page consultée le 31/07/2017) <<http://www.oecd.org/fr/sti/locdeappellelespaysaharmoniserlesreglementationsrelativesauxessaiscliniquesafindedynamiserlarecherche medicaleetdesauverdesvies.htm>>
- [65] LEEM. Positionnement de la France dans la Recherche Clinique internationale – Enquête attractivité 2016 du LEEM – diapositive 21. [En ligne] (Page consultée le 15/08/2017) <<http://www.leem.org/sites/default/files/LEEM-Enquete-2016-synthe%CC%80se.pdf>>
- [66] IGAS. Evolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017). <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2013-103R_CPP.pdf>
- [67] LE FIGARO. La France maintient son rang dans les essais cliniques. [En ligne] (Page consultée le 15/08/2017) <<http://www.lefigaro.fr/flash-eco/2017/02/28/97002-20170228FILWWW00100-la-france-maintient-son-rang-dans-les-essais-cliniques.php>>
- [68] LA DOCUMENTATION FRANCAISE. La transformation des comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB) en comités de protection des personnes (CPP) en application de la loi du 9 août 2004 – rubrique « extrait ». [En ligne] (Page consultée le 15/08/2017). <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/054000623/index.shtml#book_sample>
- [69] LEEM. Les chiffres clés de la recherche clinique en France. [En ligne] (Page consultée le 06/08/2017) <<http://www.leem.org/les-chiffres-cles-de-recherche-clinique-en-france>>
- [70] LEEM. Le Leem appelle tous les acteurs des essais cliniques à renforcer la place de la France dans la recherche de demain. [En ligne] (Page consultée le 15/08/2017) <<http://www.leem.org/leem-appelle-tous-les-acteurs-des-essais-cliniques-renforcer-place-de-france-dans-recherche-de-demai>>

- [71] CONSEIL D'ETAT. Ordonnance du 08/02/2017_– République Française au nom du peuple français, le juge des référés. [En ligne] (Page consultée le 15/08/2017). <http://www.delsolavocats.fr/sdv/wp-content/uploads/2017/02/406939_2017.pdf>
- [72] ANSM. Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP. [En ligne] (Page consultée le 23/08/2017). <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/038d037fca993abc5a5d9e61d141fff.pdf>
- [73] Journal Officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014. [En ligne] (Page consultée le 15/08/2017). <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=fr>>
- [74] Journal Officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 – Article 85 paragraphe 2. [En ligne] (Page consultée le 15/08/2017). <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=fr>>
- [75] ANSM. Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation européenne – diapositive 14 [En ligne] (Page consultée le 31/07/2017). <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d02d0b5b63ada81c5b1181c24226d642.pdf>
- [76] APMNEWS. L'application du règlement européen sur les essais cliniques encore repoussée à 2019. [En ligne] (Page consultée le 30/08/2017). <<https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=0&objet=305330>>
- [77] EMA.EUROPA.EU. Clinical Trial Regulation. [En ligne] (Page consultée le 31/08/2017). <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp>
- [78] ANSM. Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM. [En ligne] (Page consultée le 23/08/2017). <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/977228d2a5577ad41c063495d8753ee8.pdf>
- [79] CPP-SUDMED4. Courrier de demande d'avis. [En ligne] (Page consultée le 22/08/2017). <<http://www.cpp-sudmed4.fr/soumissions/courrier-de-demande-davis/>>
- [80] DIOUF, M. Valeur pronostique de la qualité de vie en cancérologie. Cancer. Université de Franche-Comté, 2014. Français. [En ligne] (Page consultée le 23/08/2017). <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01336540/document>>
- [81] GROUPS.EORTC. EORTC QLQ-CR29. [En ligne] (Page consultée le 23/08/2017) <http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_cr29_english.pdf>
- [82] ANSM. Obtenir un numéro d'enregistrement pour une RIPH. [En ligne] (Page consultée le 23/08/2017). <<http://ansm.sante.fr/Services/Obtenir-un-numero-d-enregistrement-pour-une-RIPH>>

Annexes

Annexe I - Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des RIRCM

Le 12 septembre 2017

Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

NOR: AFSP1713689A

Version consolidée au 12 septembre 2017

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 1121-1 ;

Après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 27 février 2017,

Arrête :

Article 1

A modifié les dispositions suivantes :

- Abroge Arrêté du 2 décembre 2016 (Ab)
- Abroge Arrêté du 2 décembre 2016 - Annexes (Ab)
- Abroge Arrêté du 2 décembre 2016 - art. 1 (Ab)
- Abroge Arrêté du 2 décembre 2016 - art. 2 (Ab)
- Abroge Arrêté du 2 décembre 2016 - art. Annexe 1 (Ab)
- Abroge Arrêté du 2 décembre 2016 - art. Annexe 2 (Ab)

Article 2

Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique sont celles qui comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une ou de plusieurs interventions mentionnées sur la liste figurant en annexe 1 du présent arrêté.

Le caractère minime des risques et contraintes liés à la réalisation de la ou des interventions mentionnées à l'alinéa précédent s'apprécie au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions.

Sont exclues des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique celles qui portent sur un médicament à usage humain.

Article 3

Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Annexe

ANNEXE 1

LISTE DES INTERVENTIONS

La présente annexe établit la liste des interventions venant s'ajouter à celles prévues dans le cadre du soin et dont la réalisation ne comporte que des risques et des contraintes minimales, sans préjudice des dispositions prévues au deuxième alinéa de l'article 2 du présent arrêté.

1. Attribution de façon aléatoire d'acte(s) ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention(s) à une personne ou à un groupe de personnes.
2. Administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante.
3. Administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Conformément à l'article 2 du présent arrêté, ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche.
4. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière habituelle.
5. Prélèvement et collecte de sang répondant aux conditions suivantes :

Le volume total du prélèvement ne peut pas dépasser la valeur définie en fonction du poids de la personne, selon les indications du tableau figurant en annexe 2.

Il peut être réalisé par ponction veineuse périphérique ou capillaire réalisée pour les besoins de la recherche.

6. Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autres que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques collectés sont justifiés dans le protocole de la recherche) :

- biopsies cutanées superficielles à l'exclusion des biopsies de la face et des plis ;
- prélèvements de tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux réalisés dans le cadre du soin ;
- recueil d'urines après sondage ;
- écouvillonnage du col utérin ;
- expectoration provoquée.

7. Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie :

a) Conditions générales :

- ces techniques ne comportent pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse et sont réalisées conformément aux recommandations du fabricant des appareils utilisés ou de la notice d'utilisation lorsqu'il s'agit de dispositifs médicaux ;
- le recueil peut être fait, selon le protocole de la recherche, après un exercice musculaire modéré, ou d'autres activités habituelles de la vie quotidienne ;
- recueil de mesure lors d'investigations sensorielles ou sensorimotrices ;
- recueil dans des conditions de modification de l'environnement ;
- recueil dans un environnement virtuel ou un simulateur ;

- les mesures peuvent être faites en ambulatoire.

b) Techniques de recueil :

- recueil par capteurs en partie au moins intracorporels, notamment explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), vidéoscopie ;

- recueil des pressions intracorporelles par ballonnet, sonde ou capteur ;

- imagerie non ou peu invasive et ne comportant pas d'injection de produits de contraste ou de médicaments radiopharmaceutiques, par notamment radiographie standard, scanners, imagerie par résonance magnétique (IRM).

8. Interventions et consultations médicales, de soins infirmiers, de rééducation et/ou médico-techniques conformément au décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code, paru au Journal officiel n° 183 du 9 août 2004.

9. Techniques médicales de traitement :

- stimulations externes [mécanique, électrique ou magnétique telles que stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) ou stimulation magnétique transcrânienne (TMS)] avec les limites suivantes :

- tDCS respectant les conditions suivantes : durée \leq 40 minutes, intensité \leq 4 mA, charge \leq 7.2 C ;

- TMS à choc simple ou double (single pulse ou paired pulse) quelle que soit la fréquence ;

- TMS répétitive (rTMS) à une fréquence inférieure à 10 Hz.

10. Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales.

11. Autres interventions susceptibles d'être réalisées dans le cadre de recherches portant sur les produits cosmétiques :

- mise en œuvre d'une méthode douloureuse : scarification, arrachage des cheveux ;

- test par instillation dans l'œil ;

- test d'usage avec prélèvement invasif superficiel ;

- tests de détection de la sensibilité cutanée au moyen de substances pharmacologiques habituellement utilisées pour cet usage ;

- tests de protection solaire avec exposition à des rayonnements UV supérieure à 3 fois la dose érythémale minimale.

12. Entretien, questionnaires pouvant mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle.

ANNEXE 2

VOLUME DE PRÉLÈVEMENT SANGUIN EN FONCTION DU POIDS DE LA PERSONNE

VOLUME MAXIMAL DE SANG POUVANT ÊTRE PRÉLEVÉ EN FONCTION DU POIDS CORPOREL					
Poids en kilos	Volume sanguin total en mL	Volume maximal par prélèvement en mL (= 2,5 % du volume sanguin total)	Volume maximal (soin + recherche) par période de 30 jours en mL	Taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement en mL	Taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement si le patient a une pathologie respiratoire ou cardiovasculaire en mL
1	100	2.5	5	7.0	9.0 -10.0
2	200	5	10	7.0	9.0-10.0
3	240	6	12	7.0	9.0-10.0
4	320	8	16	7.0	9.0-10.0
5	400	10	20	7.0	9.0-10.0
6	480	12	24	7.0	9.0-10.0
7	560	14	28	7.0	9.0-10.0
8	640	16	32	7.0	9.0-10.0
9	720	18	36	7.0	9.0-10.0
10	800	20	40	7.0	9.0-10.0
11-15	880-1 200	22-30	44-60	7.0	9.0-10.0
16-20	1 280-1 600	32-40	64-80	7.0	9.0-10.0
21-25	1 680-2 000	42-50	64-100	7.0	9.0-10.0

26-30	2 080-2 400	52-60	104-120	7.0	9.0-10.0
31-35	2 480-2 800	62-70	124-140	7.0	9.0-10.0
36-40	2 880-3 200	72-80	144-160	7.0	9.0-10.0
41-45	3 280-3 600	82-90	164-180	7.0	9.0-10.0
46-50	3 680-4 000	92-100	184-200	7.0	9.0-10.0
51-55	4 080-4 400	102-110	204-220	7.0	9.0-10.0
56-60	4 480-4 800	112-120	224-240	7.0	9.0-10.0
61-65	4 880-5 200	122-130	244-260	7.0	9.0-10.0
68-70	5 280-5 600	132-140	264-280	7.0	9.0-10.0
71-75	5 680-6 000	142-150	284-300	7.0	9.0-10.0
76-80	6 080-6 400	152-160	304-360	7.0	9.0-10.0
81-85	6 480-6 800	162-170	324-340	7.0	9.0-10.0
86-90	6 880-7 200	172-180	344-360	7.0	9.0-10.0
91-95	7 280-7 600	182-190	364-380	7.0	9.0-10.0
> 96	7 680-8 000	192-200	384-400	7.0	9.0-10.0

D'après Blood Volume Guidelines V1.1, 30 November 2015, Stellenbosch University, Health Research Ethics Committee (HREC).

Fait le 3 mai 2017.

Pour la ministre et par délégation :
La directrice générale adjointe de la santé,
A.-C. Amprou

Annexe II – Exemple de budgets assurance

Type	ETUDE	Titre	Attestation et devis
3	ALTAK RA	Etude des consommations de tabac et d'alcool chez des patients atteints d'un premier cancer du poumon ou des VADS : Etude randomisée évaluant l'intérêt d'une prise en charge addictologique	1 090
1	DEPOSEIN	Intérêt de la chimiothérapie intrathécale par Cytarabine liposomale (DepoCyte®) dans les atteintes méningées de cancer du sein. Etude randomisée de phase III	2 180
3	EPIC	Impact sur la survie globale d'une prise en charge palliative précoce dans les cancers métastatiques du haut appareil digestif traités par une chimiothérapie de première ligne : étude randomisée de phase III	1 090
2	KETOCOL	Paracétamol plus ou moins Kétoprofène dans la prise en charge de la douleur au cours de l'hospitalisation et à domicile chez des patients bénéficiant d'une curiethérapie. Etude de phase II randomisée	1 635
1	METCAP	Etude de phase II évaluant l'efficacité de l'association de la metformine à une radiochimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des cancers du rectum localement avancés	1 635
1	PULSAR	Etude de phase II évaluant l'Aflibercept et la chimiothérapie en 1ère ligne métastatique dans le cancer colorectal avec échographie de contraste	1 635
1	REGO SARC	Activité et tolérance du regorafenib chez les patients atteints de sarcome métastatique des tissus mous préalablement traité avec une chimiothérapie à base d'anthracycline : étude internationale de phase II, randomisée, versus placebo	1 526
1	TOTEM	Etude internationale, de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant deux modalités de surveillance des patientes ayant été traitées pour un cancer de l'endomètre	3 270

Article 6

Rapport d'évaluation – Aspects relevant de la partie I

1. L'État membre rapporteur évalue la demande au regard des aspects suivants:
 - a) la question de savoir si l'essai clinique est bien un essai clinique à faible niveau d'intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel;
 - b) la conformité au chapitre V en ce qui concerne:
 - i) les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique, en tenant compte de tous les éléments suivants:
 - les caractéristiques des médicaments expérimentaux et les informations relatives à ces médicaments,
 - la pertinence de l'essai clinique, y compris la représentativité des groupes de participants à l'essai clinique par rapport à la population à traiter ou, à défaut, des explications et des justifications fournies conformément à l'annexe I, paragraphe 17, point y), du présent règlement; l'état actuel des connaissances scientifiques; le fait que l'essai clinique ait été recommandé ou imposé par les autorités réglementaires chargées de l'évaluation et de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments; et, le cas échéant, tout avis formulé par le comité pédiatrique sur un plan d'investigation pédiatrique conformément au règlement (CE) no 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil (1),
 - la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique, au vu des modalités statistiques, de la conception de l'essai clinique et de la méthodologie (y compris la taille et la randomisation de l'échantillon, le comparateur et les critères d'évaluation);
 - ii) les risques et les inconvénients pour le participant, en tenant compte de tous les éléments suivants:
 - les caractéristiques des médicaments expérimentaux et auxiliaires et les connaissances relatives à ces médicaments,
 - les caractéristiques de l'intervention comparées à une pratique clinique normale,
 - les mesures de sécurité, y compris les dispositions relatives aux mesures de minimisation des risques, au suivi, aux notifications de sécurité et au plan de sécurité,
 - les risques pour la santé du participant qui résultent de la condition médicale pour laquelle le médicament expérimental fait l'objet de l'investigation;
 - c) la conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires;
 - d) la conformité avec les exigences d'étiquetage fixées au chapitre X;
 - e) le caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur.
2. L'État membre rapporteur élabore un rapport d'évaluation. L'évaluation des aspects visés au paragraphe 1 constitue la partie I du rapport d'évaluation.
3. Le rapport d'évaluation comporte l'une des conclusions suivantes relatives aux aspects abordés dans la partie I du rapport d'évaluation:
 - a) la conduite de l'essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement;
 - b) la conduite de l'essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement, sous réserve du respect de conditions spécifiques explicitement citées dans cette conclusion; ou
 - c) la conduite de l'essai clinique n'est pas acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement.
4. L'État membre rapporteur transmet, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie I finale du rapport d'évaluation, y compris sa conclusion, au promoteur et aux autres États membres concernés, dans un délai de quarante-cinq jours à compter de la date de validation.

(¹) Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 378 du 27.11.2006, p. 1).

5. Pour les essais cliniques faisant intervenir plus d'un État membre, le processus d'évaluation comprend trois phases:

- a) une phase d'évaluation initiale réalisée par l'État membre rapporteur dans un délai de vingt-six jours à compter de la date de validation;
- b) une phase d'examen coordonné réalisée dans un délai de douze jours à compter de la fin de la phase d'évaluation initiale, faisant intervenir tous les États membres concernés;
- c) une phase de consolidation réalisée par l'État membre rapporteur dans un délai de sept jours à compter de la fin de la phase d'examen coordonné.

Pendant la phase d'évaluation initiale, l'État membre rapporteur élabore un projet de partie I du rapport d'évaluation et le fait parvenir à tous les autres États membres concernés.

Pendant la phase d'examen coordonné, tous les États membres concernés examinent conjointement la demande sur la base du projet de partie I du rapport d'évaluation et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande.

Pendant la phase de consolidation, l'État membre rapporteur tient dûment compte des observations des autres États membres concernés pour la finalisation de la partie I du rapport d'évaluation et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées. L'État membre rapporteur transmet la partie I finale du rapport d'évaluation au promoteur et aux autres États membres concernés dans le délai visé au paragraphe 4.

6. Aux fins du présent chapitre, la date de transmission de la partie I finale du rapport d'évaluation au promoteur et aux autres États membres concernés est la date de rapport.

7. L'État membre rapporteur peut également prolonger le délai visé au paragraphe 4 de cinquante jours supplémentaires pour des essais cliniques faisant intervenir un médicament expérimental de thérapie innovante ou des médicaments au sens du point 1 de l'annexe du règlement (CE) no 726/2004, afin de permettre la consultation d'experts. Dans un tel cas, les délais visés aux paragraphes 5 et 8 du présent article s'appliquent mutatis mutandis.

8. Seul l'État membre rapporteur peut, entre la date de validation et la date de rapport, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires, sur la base des observations visées au paragraphe 5.

Pour obtenir ces informations complémentaires du promoteur et les examiner conformément aux troisième et quatrième alinéas, l'État membre rapporteur peut prolonger le délai visé au paragraphe 4 de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre rapporteur, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande y afférente.

Après réception des informations complémentaires, les États membres concernés examinent conjointement toute information complémentaire fournie par le promoteur de même que la demande originale et mettent en commun leurs éventuelles observations concernant la demande. L'examen coordonné a lieu dans un délai de douze jours au maximum à compter de la réception des informations complémentaires et la consolidation qui s'ensuit a lieu dans un délai de sept jours au maximum à compter de la fin de l'examen coordonné. L'État membre rapporteur tient dûment compte des observations des États membres concernés pour la finalisation de la partie I du rapport d'évaluation et consigne la façon dont toutes ces observations ont été traitées.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai fixé par l'État membre rapporteur conformément au troisième alinéa, la demande est réputée caduque dans tous les États membres concernés.

La demande d'informations complémentaires et les informations elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Article 7

Rapport d'évaluation – Aspects relevant de la partie II

1. Chaque État membre concerné évalue, pour son territoire, la demande au regard des aspects suivants:
 - a) la conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé fixées au chapitre V;
 - b) la conformité des modalités de rétribution ou d'indemnisation des participants avec les exigences fixées au chapitre V et des investigateurs;
 - c) la conformité des modalités de recrutement des participants avec les exigences fixées au chapitre V;
 - d) la conformité avec la directive 95/46/CE;
 - e) la conformité avec l'article 49;
 - f) la conformité avec l'article 50;
 - g) la conformité avec l'article 76;
 - h) la conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des échantillons biologiques du participant.

L'évaluation des aspects visés au premier alinéa constitue la partie II du rapport d'évaluation.

2. Chaque État membre concerné conclut son évaluation dans un délai de quarante-cinq jours à compter de la date de validation et soumet, par l'intermédiaire du portail de l'Union, la partie II du rapport d'évaluation, y compris la conclusion y afférente, au promoteur.

Dans le délai visé au premier alinéa uniquement, chaque État membre concerné peut, pour des raisons justifiées, demander au promoteur de fournir des informations complémentaires sur les aspects visés au paragraphe 1.

3. Pour obtenir les informations complémentaires visées au paragraphe 2, second alinéa, du promoteur et les examiner conformément aux deuxième et troisième alinéas, l'État membre concerné peut prolonger le délai visé au paragraphe 2, premier alinéa, de trente et un jours au maximum.

Le promoteur communique les informations complémentaires demandées dans le délai déterminé par l'État membre concerné, qui ne dépasse pas douze jours à compter de la réception de la demande.

Après réception des informations complémentaires, l'État membre concerné conclut son évaluation dans un délai de dix-neuf jours au maximum.

Si le promoteur ne fournit pas d'informations complémentaires dans le délai déterminé par l'État membre concerné conformément au deuxième alinéa, la demande est réputée caduque dans cet État membre concerné.

La demande d'informations complémentaires et les informations complémentaires elles-mêmes sont transmises par l'intermédiaire du portail de l'Union.

Annexe V - Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM

ANNEXE 2	Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM
-----------------	--

Pièces à verser :		
▲ pièce requise pour <u>tout</u> type de dossier		
● pièce requise le cas échéant pour <u>certain</u> s types de dossiers		
Fr pièce devant être impérativement rédigée en langue française		
Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) ou lettre de couverture	▲	Modèle de l'ANSM recommandé ou modèle du promoteur
Formulaire de demande d'AEC	▲	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique issu de l'application EudraCT (FAEC) Format PDF ou Word
	▲	FAEC issu de l'application EudraCT « full data set »
	▲	Format XML
Protocole de l'essai clinique	▲	Protocole
	▲Fr	Résumé du protocole
	●	Avis d'une association de patients
	●	Informations complémentaires pour les essais de 1 ^{ere} administration à l'Homme (FIM)
Brochure pour l'investigateur actualisée (ou document qui la remplace)	▲	Brochure pour l'investigateur (BI) et/ou résumé des caractéristiques du produit (RCP) [médicament(s) expérimenté(s) et médicament(s) de référence]
	▲	Information de référence sur la sécurité (IRS) permettant de déterminer le caractère attendu /inattendu d'un effet indésirable
Dossier du médicament expérimental (DME)	▲	DME complet ou simplifié
	●	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement de fabrication du ME
	●	Copie des autorisations des PUI de réalisation de préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales ou de préparation de médicaments radiopharmaceutiques
	●	Copie de l'autorisation d'ouverture de l'établissement importateur du ME
	●	Certificat établi par la personne qualifiée dans l'UE que la fabrication est conforme à des BPF aux moins équivalentes aux BPF en vigueur dans l'UE
	●	Attestation de conformité aux BPL des études non cliniques mentionnées dans le DME
	●	Attestation de conformité aux BPC des études cliniques mentionnées dans le DME
	●	Autorisation du tiers propriétaire des données relatives au ME
Dossier du médicament non expérimental (DMNE)	●	DMNE complet ou simplifié
Autres documents	▲	Copie de l'avis du CPP dès que disponible
	●	Copie de l'avis scientifique rendu par un Etat membre ou l'EMA ou de son résumé, si disponible
	●	Copie de la décision de l'EMA relative à l'approbation du PIP et avis du comité pédiatrique si l'essai s'inscrit dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP)
	● Fr	Contenu de l'étiquetage des ME
	●	Données complémentaires pour tout ME comportant en tout ou partie des OGM
	●	Dossier technique relatif à tout autre produit qu'un médicament utilisé au cours de l'essai
	● Fr	Formulaire de demande d'attestation en vue d'une importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche

Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016

Recherche impliquant la personne humaine

Géraldine Bolet
Francis Vasseur

Juriste
Président

CPP Nord Ouest IV
CPP Nord Ouest IV

Nouveautés concernant la Vigilance

* En cas de recherche interventionnelle portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux et hors produits de santé: notification des EIG inattendus qui entraînent la mort ou la mise en danger de la vie **sans délai à l'ANSM**

* Nouvelle notion: **Faits nouveaux:** « 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 .»

Définitions qui s'applique à toutes les recherches avec des patients et avec des volontaires sains : **information sans délai ANSM, CPP et le Directeur Général de l'ARS**

ex: augmentation de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu, suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenus chez des participants ayant terminé l'essai

EVOLUTION DU CADRE LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE EN RECHERCHE CLINIQUE, LES IMPACTS ORGANISATIONNELS

Code de Nuremberg, Déclaration d'Helsinki, Loi Huriet-Sérusclat puis loi de Santé Publique sont autant de textes ayant conduit au vote de la **loi Jardé** en 2012 sur le territoire français.

Le cadre **réglementaire**, comme dans de nombreux domaines, est indispensable pour le bon fonctionnement de la **recherche clinique**. Il permet d'une part de s'assurer de la pertinence d'une étude mais également de garantir au maximum la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Néanmoins, les différences omniprésentes entre la théorie des textes et l'application pratique amènent une certaine discordance constatée sur le terrain entraînant des adaptations en temps réels de la réglementation.

Ces changements pouvant être nombreux et successifs sont particulièrement déstabilisants pour les acteurs de la recherche. Pour autant, en prolongement de la loi Jardé, la nouvelle réglementation européenne aura pour but de simplifier et d'harmoniser les pratiques des états membres. S'il ne sera pas aisé de mettre en œuvre ces différents textes presque simultanément sans **remaniements organisationnels**, nous pouvons espérer, à long terme, une mise en place rapide et efficace des essais cliniques.

Mots-clés : loi Jardé, réglementaire, recherche clinique, remaniements organisationnels.

EVOLUTION OF LEGISLATIVE AND REGULATORY FRAMEWORK IN CLINICAL RESEARCH, ORGANIZATIONAL IMPACTS

Nuremberg Code, Declaration of Helsinki, Huriet-Sérusclat Law and the Public Health Law are all texts that led to the vote of the "**Loi Jardé**" in 2012 in France.

The **regulatory** framework, as in several fields, is necessary for the well conduct of clinical research. First, it allows to ensure the relevance of a study and to maximize the patient safety who participates in a study.

Nevertheless, ubiquitous differences between theory and practice lead to a discrepancy which generates some real-time adjustments of the texts.

These changes, that could be numerous and successive, are disruptive for **clinical research** actors. However, in extension to the "**Loi Jardé**", the new European regulation is aimed to facilitate and harmonize practices of member states. If it is not easy to put concomitantly into practice these texts without **organizational impact**, we can expect, with a long-term view, a faster and effective set up of clinical studies.

Key-words: "Loi Jardé", regulatory, clinical research, organizational impacts.