

# Demande d'autorisation de l'ANSM

---

- ▶ RIPH Type 1 uniquement.
- ▶ Délai d'instruction de la demande d'autorisation **ne peut excéder soixante jours** à compter de la réception du dossier complet. Le silence gardé par l'autorité compétente au terme de ce délai vaut autorisation.
  - Délai porté à 90 jours pour certaines recherches devant faire l'objet d'une autorisation expresse
- ▶ Si, dans le délai de **deux ans suivant l'autorisation** de la RIPH, celle-ci n'a pas débuté, cette autorisation devient caduque.

# Demande d'autorisation

- ▶ **Recherches soumis à une autorisation expresse de l'ANSM (Art. R1125-7) :**
  - 1° Les organes et les tissus d'origine humaine et les produits sanguins labiles ;
  - 2° Les cellules d'origine humaine et les préparations de thérapie cellulaire;
  - 3° Les préparations de thérapie cellulaire xénogénique ;
  - 4° Les dispositifs médicaux incorporant des produits d'origine humaine ou animale ou dans la fabrication desquels interviennent des produits d'origine humaine ou animale ne disposant pas de marquage CE ;
  - 5° Les produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale (liste fixée par arrêté ministériel) ;
  - 6° Les organes et les tissus d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux ni destinés à des médicaments ;
  - 7° Les produits, autres que les médicaments, composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés.

# Information ANSM pour les RIPH Type 2 et 3

---

- ▶ **Art. L2214-4 Les recherches interventionnelles de type 2 et les recherches non interventionnelles (type 3) ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable du CPP.**
- ▶ Le promoteur adresse **une copie de cet avis et un résumé de la recherche** à l'autorité compétente.
- ▶ Sur demande de l'ANSM, le CPP concerné transmet sans délai toutes les informations utiles concernant ces recherches à l'autorité compétente

---

# VIGILANCE

# Ajout d'une définition

---

- ▶ (Art. R1123-46 12°) **Fait nouveau** : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.

- ▶ (Art R1125-21 6°) **Incident grave**, tout incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves.

# Déclarations

---

- ▶ **Art L1123-10** : Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche impliquant la personne humaine sont notifiés respectivement par **l'investigateur au promoteur** et par le **promoteur à l'autorité compétente**.
- ▶ Les événements et les effets indésirables définis pour les recherches de Type 1 sont notifiés par le **promoteur au comité de protection des personnes** compétent. Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement.

# Rôle de l'Investigateur

---

## ▶ Art R1123-49

## ▶ RIPH Type 1:

- L'investigateur notifie au promoteur **sans délai** à compter du jour où il en a connaissance tous les **événements indésirables graves ainsi que tous les effets indésirables et les incidents graves**, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification sans délai.

## ▶ RIPH Type 2:

- L'investigateur notifie au promoteur **sans délai** à compter du jour où il en a connaissance tous les **événements indésirables graves**, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole et, le cas échéant, dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas de notification.

# Rôle du Promoteur

---

- ▶ **Art R1123-51** : Le promoteur tient des registres détaillés de **tous les événements indésirables** qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont transmis à l'autorité compétente, à sa demande.
- ▶ **Art R1123-52** : Pour toutes les recherches impliquant la personne humaine, le **promoteur transmet aux investigateurs concernés** toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes.

# Notification des ElGi

---

- ▶ **Article R1123-53** : Le promoteur déclare à l'autorité compétente toute suspicion **d'effet indésirable grave inattendu** dans les délais suivants :
  - 1° Dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, **sans délai** à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance ;
  - 2° Dans le cas des autres effets indésirables graves inattendus, **au plus tard dans un délai de quinze jours** à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.
- ▶ **Rapport de suivi des informations complémentaires pertinentes**
  - **Notifié dans un délai de huit jours** à compter de la déclaration initiale (mentionnée au 1° ou 2°).

# Déclaration des Faits Nouveaux

---

- ▶ Le promoteur informe **sans délai** l'autorité compétente et le comité de protection des personnes, **des faits nouveaux** et, le cas échéant, des mesures prises.
- ▶ Le promoteur informe **sans délai** le directeur général de l'Agence régionale de santé des faits nouveaux mettant en cause des **personnes ne présentant aucune affection et qui se prêtent volontairement à des recherches** et, le cas échéant, des mesures prises.

# Mesures Urgentes de Sécurité

---

- ▶ **Art L1123-10** : Pour toutes recherches impliquant la personne humaine, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche **est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes** qui s'y prêtent, le **promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées**. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

# Mesures Urgentes de Sécurité

- ▶ Art R1123-62
- ▶ Les MUS (arrêt de la recherche ou mesures immédiates) sont suivies (dépôts sous 15 jours)
  - soit d'une déclaration concernant la fin de la recherche,
  - soit d'une demande de modification substantielle.
  
- ▶ Dans le cas d'essais de première administration d'un médicament ou de première utilisation d'un produit de santé chez des volontaires sains, tout fait nouveau oblige le promoteur à :
  - 1° **Suspendre l'administration du médicament ou l'utilisation du produit** chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives ;
  - 2° **Prendre les mesures de sécurité urgentes appropriées** ;
  - 3° Informer **sans délai** l'autorité compétente et le CPP.

# Déclaration de la fin de la recherche

- ▶ Dans un **délai de quatre-vingt-dix jours suivant la fin de la recherche**, le promoteur informe le CPP et l'ANSM de la date effective de la fin de la recherche correspondant **au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche ou, le cas échéant, au terme défini dans le protocole.**

Si l'arrêt de la recherche impliquant la personne humaine est anticipé, le promoteur procède à cette information dans un délai de quinze jours et communique les motifs.

- ▶ Art R1123-67 : Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, un rapport final est établi et signé par le promoteur et l'investigateur coordonnateur.
  - Si multicentrique:, tous les investigateurs sont informés des résultats de la recherche par l'investigateur coordonnateur ou le promoteur.
  - Ce rapport est tenu à la disposition de l'autorité compétente.
- ▶ Le promoteur transmet à l'autorité compétente et au comité de protection des personnes les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai **d'un an après la fin de la recherche.**

## ▶ Clarification/simplification

- ~~R sur « soins courants »~~
- Recherches ne comportant que des risques minimales

## ▶ Adaptation contrainte réglementaire au risque

- Consentement, autorisation

# Recherches ne comportant que des risques minimales

---

- ▶ Périimètre un peu plus large (prise de sang...)
  - S'affranchit de la définition de l'évaluation des « soins courants », des « mesures particulières de surveillance »
  - Ex: études de physiopathologie
- ▶ Consentement libre et éclairé exprès (pas nécessairement écrit)
- ▶ Assurance / Promoteur
- ▶ Mais...
  - définition du risque minimale ???
  - « dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'ANSM » ??

### ▶ **Augmentation sécurité des personnes**

- Avis obligatoire du CPP, assurance, extension pouvoir de contrôle de l'ANSM

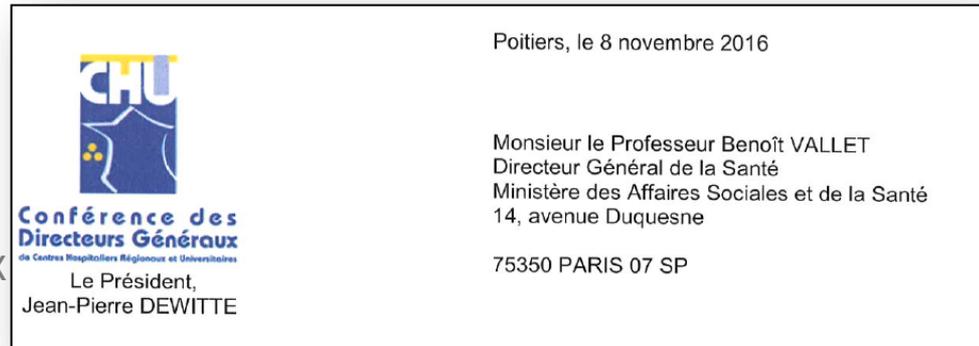
### ▶ **Augmentation information population, visibilité des recherches**

# Difficultés probables

## ▶ Courrier de la CRI la DGOS

## ▶ Alertes

- Evaluation des RNI, dont les travaux thèse
  - augmentation des demandes d'évaluation
  
- Désignation aléatoire des CPP
  - Perte de l'expertise acquise par un Comité (ex: pédiatrie, MTI...)
- « Interdiction pour les membres du CPP d'appartenir à un organisme promoteur »
  - Compétences méthodo, stat
- Fonctionnement de la Commission Nationale
  - alourdissement ??
- 2 modes d'évaluation : Médicament (suivi ++) et... le reste



## Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

- ▶ **Concerne toutes les recherches interventionnelles nationales et multinationales sur médicaments y compris médicaments de thérapie innovante (MTI)**
- ▶ **Application directe en France**
  - **Pas de transposition nécessaire**
  - **Mais toilettage du CSP pour exclure EC médicament**

*NOTA : Conformément au II de l'article 8 de l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, ces dispositions entrent en vigueur à la date d'entrée en vigueur des dispositions du règlement européen (UE) n° 536/2014.*

## ▶ EC à faible niveau d'intervention

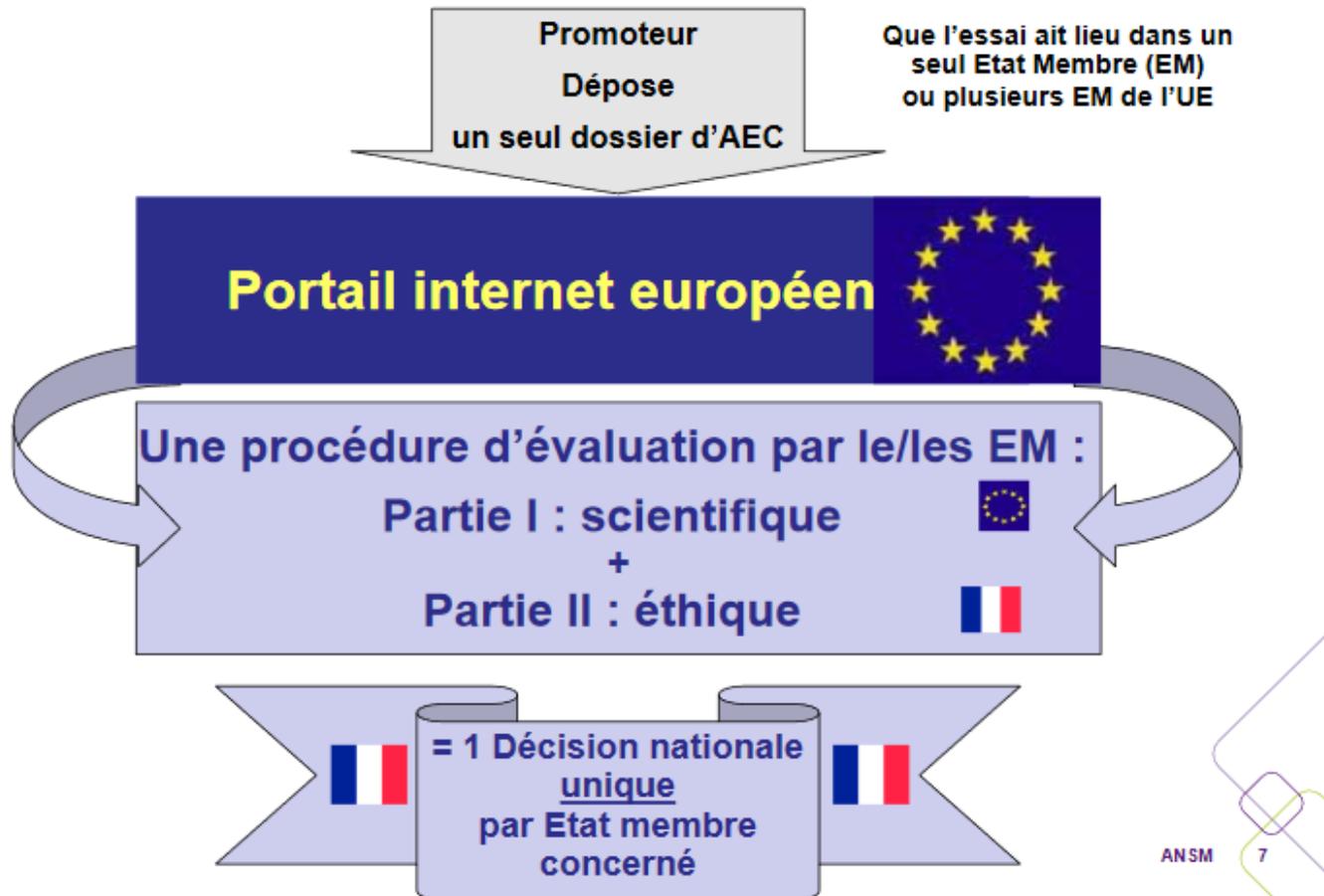
- Médicaments expérimentaux utilisés conformément à leur AMM
- Procédure supplémentaire de surveillance à risque ou contrainte minimale pour la sécurité /t pratique normale

## ▶ Recherches sans consentement préalable

- **Recherches en situation d'urgence (art 72) seulement si**
  - Bénéfice direct pertinent au niveau clinique pour le patient concerné
  - Risque minimal / traitement standard de la condition médicale étudiée
- **Cluster trials (essais en grappes) (art 30)**
  - Pour les EC de faible niveau d'intervention (conforme AMM), menés dans 1 seul Etat membre
  - Quand la méthodologie de l'essai requiert la répartition des médicaments expérimentaux(ME) par groupes de participants plutôt qu'une répartition individuelle
  - Après information préalable à l'inclusion et non opposition

# RE : Déclaration centralisée des essais

## Nouvelle procédure d'autorisation d'essai (AEC)



- ▶ **Date d'entrée en vigueur du règlement**
  - 6 mois après la date de publication d'un document européen relatif au bon fonctionnement du portail UE & la base de données UE : c'est-à-dire lorsque les outils informatiques seront opérationnels
  - au plus tôt ... septembre 2018

# CNIL

# Et la Loi Informatique et Libertés ?

---

- ▶ **Loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé**
  
- ▶ **Art 193: réforme sur les données de santé**
  - Disparition programmée du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)
    - Les CPP doivent intégrer une **compétence spécifique en épidémiologie** et études de cohortes
  - La CNIL autorisera toujours le traitement des données à caractère personnel ayant une finalité d'intérêt : dans le domaine de la recherche, d'étude ou d'évaluation en santé.
  - Développer les « Big data » : création d'un Système National des Données de Santé

# Système National des Données de Santé

---

## ▶ Regroupe les données issues du

- Système national d'information inter-régimes d'assurance maladie (Sniiram), incluant le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI),
- du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC),
- De la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA)
- De l'échantillon représentatif des données de remboursement (EGB).

## ▶ Missions

- Information du public;
- définition, mise en œuvre et évaluation des politiques de santé;
- connaissance des dépenses;
- information des professionnels et établissements de santé;
- surveillance et sécurité sanitaires;
- recherche, études, évaluation et innovation

## ▶ Mise en œuvre... fin 2017

# Méthodologie de Référence

---

- ▶ En application de l'article 54 alinéa 5 de la LIL, les méthodologies de référence sont destinées à **simplifier la procédure d'autorisation délivrée par la CNIL** s'agissant des catégories les plus usuelles de traitements automatisés ayant pour finalité la recherche dans le domaine de la santé et portant sur des données ne permettant pas une identification directe des personnes concernées.
- ▶ Révision de la MR-001 et création de la MR-003 en juillet 2016

# Révision des Méthodologies de Référence

## ▶ MR-001

- ~~Recherches biomédicales~~
- RIPH Type 1 et 2

Délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016

**Recherches avec  
consentement  
(écrit ou exprès)**

## ▶ MR-003

- EC par grappes
- ~~Recherches sur soins courants~~
- RIPH Type 3 (RNI)

Délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016

**Recherches sans  
consentement  
(non opposition)**

**NB : données rétrospectives non concernées**

# Données personnelles concernées

---

- ▶ **Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche.**
- ▶ **La liste des catégories de données pouvant être traitées dans le cadre de la MR, est limitative et énumérée dans le texte.**
- ▶ **Les données concernent :**
  - **les patients**
  - **les professionnels de santé intervenant dans la recherche**

# Codage des données

---

- ▶ L'identification des personnes se prêtant à des recherches ne peut être réalisée, dans un traitement visé par les présentes dispositions, **qu'au moyen d'un numéro d'ordre ou d'un code alphanumérique**, établi conformément à l'article 2.2.3, et à l'exclusion de toute donnée à caractère personnel directement identifiante.

# Information des personnes

---

## ▶ Pour les patients

- **Une information générale** concernant les activités de recherche dans l'établissement doit être assurée auprès des personnes concernées (affichage dans les locaux, mention dans le livret d'accueil, etc.)
- A cette information générale **s'ajoute l'information individuelle du patient** inclus dans les recherches. Elle doit être réalisée pour chaque projet auquel le patient est invité à participer.

## ▶ Pour les professionnels de santé

- L'information est délivrée par une mention figurant sur des **documents remis aux personnes concernées ou sur les conventions signées par les professionnels de santé** intervenant dans la recherche.

- ▶ **Le droit d'accès peut être exercé à tout moment par la personne concernée**, auprès du professionnel de santé intervenant dans la recherche, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin désigné à cet effet.
- ▶ **La personne qui entend s'opposer** au traitement des données à caractère personnel la concernant à des fins de recherche dans le domaine de la santé **peut exprimer, à tout moment, son opposition** par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche, soit de l'établissement ou du professionnel de santé détenteur de ces données.
- ▶ **Le responsable de traitement s'engage à mettre en œuvre des procédures permettant qu'il soit donné suite à ces demandes dans un délai maximal de deux mois.**

# Transfert des données

---

- ▶ Seules des **données anonymes ou indirectement identifiantes** peuvent faire l'objet d'un transfert hors de l'Union européenne.
- ▶ Dispositions spécifiques relatives aux transferts internationaux de données conformes à l'article 69 de la loi informatique et libertés
- ▶ Le responsable de traitement doit avoir préalablement informé **les personnes concernées de l'existence de transferts de données vers des pays tiers** et des droits qui leurs sont reconnus par la loi informatique et libertés ainsi que de leurs modalités d'exercice.

- ▶ **La mise en œuvre de traitements de données à caractère personnel intervenant dans le cadre de la recherche s'effectue sous la responsabilité du responsable de traitement (= Promoteur)**
- ▶ **Le responsable de traitement prend toutes les précautions utiles pour préserver la sécurité des données traitées, en particulier leur confidentialité, leur intégrité et leur disponibilité. Pour ce faire, il définit, met en œuvre et contrôle l'application d'une politique de sécurité et de confidentialité.**

# Politique de sécurité

---

- ▶ Basée sur une étude des risques
- ▶ Doit présenter :
  - les **mesures de sécurisation physique des matériels** et des locaux ainsi que les dispositions prises pour la sauvegarde des fichiers ;
  - les **modalités d'accès aux données, en particulier la gestion des habilitations**, les mesures d'identification et d'authentification, les procédures ;
  - les **mesures de traçabilité des accès aux informations médicales** ainsi que l'historique des connexions ;
  - les mesures de sécurité devant être mises en œuvre pour les transmissions de données.

# Engagement de conformité

---

- ▶ **Les responsables de traitement adressent à la Commission nationale de l'informatique et des libertés un seul engagement de conformité à la méthodologie de référence pour l'ensemble des traitements qu'ils mettent en œuvre dans le cadre des recherches dès lors qu'ils sont réalisés en conformité avec l'ensemble des dispositions de la méthodologie.**

- ▶ **Maîtrise de toute la chaine**
  - Saisie sur des fichiers Excel
  - Hors d'un réseau protégé
  - Ordinateur personnel...
  
- ▶ **Répondre aux demandes des patients**
  - dans un délai de 2 mois
  - Garantir la suppression de toutes les données

- ▶ **Simplification des déclarations**
  - Mais nécessite des outils de traçabilité
  
- ▶ **Gain de temps +++**
  - Moyenne de 9 mois pour la procédure complète CCTIRS+CNIL

# A venir encore

---

- ▶ Révision des ICH-CGP en cours
- ▶ Révision de la Loi Informatique et Libertés

....

# Merci pour votre attention



CENTRE  
HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE  
DE RENNES

