

Réforme de la recherche clinique

2^{ème} partie



Gaëlle Costiou
Juriste en droit de la santé
Ancienne présidente
du CPP Ouest V

Introduction

- **Programme des deux séquences :**
 - 1^{ère} partie : Nouvelle classification des recherches et régimes d'autorisation associés
 - 2^{ème} partie : Mise en œuvre des recherches impliquant la personne humaine (protection des personnes, contexte financier...)

Introduction

- **2^{ème} partie : Les nouvelles conditions de mise en œuvre des RIPH**
 - Les conditions d'inclusion des participants selon le type de recherche
 - Les aspects financiers de la mise en œuvre des recherches
 - La gestion des données personnelles
 - La vigilance

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

A- Les conditions d'inclusion de populations particulières

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- **Extension des restrictions d'inclusion à toutes les recherches interventionnelles y compris RIRCM**
- **Conditions d'inclusion inchangées pour les populations protégées**

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

A- Les conditions d'inclusion de populations particulières

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- **Création d'une nouvelle population à inclusion restreinte : les non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale**

Principe :

- Inclusion possible pour une RNI
- Inclusion impossible pour une RI ou RIRCM

Exception : inclusion possible pour une RI ou RIRCM sur autorisation du CPP

- Soit l'importance du bénéfice attendu pour la personne justifie le risque prévisible encouru
- Soit la recherche se justifie au regard du bénéfice attendu pour d'autres personnes dans la même situation juridique. Le risque prévisible et les contraintes de la recherche doivent être minimales

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

A- Les conditions d'inclusion de populations particulières

2) Dans le cadre du règlement européen sur le médicament

- **Essais médicament sur des participants incapables**

Impossibilité d'obtenir des données similaires par d'autres moyens (inclusion d'autres populations, autres méthodes de recherche)

L'essai porte directement sur la condition médicale du participant

Rapport bénéfice/risque acceptable

- Soit le participant incapable peut tirer un bénéfice direct de sa participation : ce bénéfice doit être supérieur aux risques et contraintes pour le participant
- Soit les bénéfices attendus concernent la population représentée par les participants incapables :
 - L'essai clinique porte sur une condition médicale dont est atteint le participant, invalidante ou qui met sa vie en danger
 - Risques et contraintes minimales par rapport au traitement standard de la maladie
- La dernière condition s'applique sous réserve de dispositions nationales plus contraignantes

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

A- Les conditions d'inclusion de populations particulières

2) Dans le cadre du règlement européen sur le médicament

- **Essais médicament sur des mineurs**

Impossibilité d'obtenir des données similaires par d'autres moyens

- Etude de traitements pour une condition médicale qui ne concerne que les mineurs
- Etude visant à valider chez les mineurs des données obtenues lors d'essais cliniques sur des personnes capables de consentir ou par d'autres méthodes de recherche

L'essai porte directement sur la condition médicale du participant ou ne peut être réalisé que sur des mineurs

Rapport bénéfice/risque acceptable

- Bénéfice direct pour le mineur concerné : il doit être supérieur aux risques et contraintes
- Bénéfice pour la population représentée par le mineur concerné : l'essai ne doit comporter que des risques et contraintes minimales par rapport au traitement standard de la maladie

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

A- Les conditions d'inclusion de populations particulières

2) Dans le cadre du règlement européen sur le médicament

- **Essais médicament sur des femmes enceintes ou allaitantes**

Bénéfice direct attendu pour la femme, son embryon, son fœtus ou l'enfant après la naissance

- Le bénéfice doit être supérieur aux contraintes en jeu

Pas de bénéfice direct pour la femme, son embryon, son fœtus ou l'enfant

- 3 conditions cumulatives
 - Impossibilité de mener un essai de même efficacité sur une autre population
 - L'essai vise à apporter des résultats profitables aux femmes enceintes ou allaitantes, à d'autres femmes pour ce qui concerne la reproduction, à d'autres embryons, fœtus ou enfants
 - Risques et contraintes minimaux pour la participantes, son fœtus ou son enfant

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

A- Les conditions d'inclusion de populations particulières

2) Dans le cadre du règlement européen sur le médicament

- **Conciliation avec le droit national :**
 - Art 34 : possibilité pour les Etats de maintenir des mesures supplémentaires pour l'inclusion de certaines populations protégées
 - L'article L. 1121-6 CSP s'appliquera aux essais sur les médicaments (limitation des inclusions de personnes privées de liberté, soignées sans consentement, admises en établissement à d'autres fins que la recherche)

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- **L'encadrement global**

- Les textes sur l'information concernent l'ensemble des RIPH sauf précision contraire
- Cf art. L. 1122-1 CSP

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- **L'encadrement global**

- **Personnes chargées de délivrer l'information**

Situation	Personne qui délivre l'information
Investigateur médecin	L'investigateur ou un autre médecin qui le représente
Investigateur personne qualifiée	L'investigateur ou une autre personne qualifiée qui le représente
Recherche en maïeutique	L'investigateur médecin, une sage-femme ou un autre médecin
Recherche en odontologie	L'investigateur médecin, un chirurgien-dentiste ou un autre médecin

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- **L'encadrement global**

- Contenu de l'information :

- Contenu de l'information assez similaire pour les RI et RIRCM
- Obligation d'informer sur les modalités de versement des contreparties en sus de la prise en charge des frais liés à la recherche
- Information sur les résultats globaux avec indication des modalités de cette information
- Cas particuliers :
 - Psycho : information préalable incomplète possible mais information complète à l'issue de la recherche
 - Personnes non informées de leur diagnostic : limitation exceptionnelle de l'information sur le diagnostic

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- Variation des régimes d'info/consentement selon le type de recherche

Type de recherche	Information	Expression de volonté du participant
RI	Orale avec résumé écrit	Consentement écrit <i>Si impossible, attestation de la personne de confiance, d'un membre de la famille ou d'un proche indépendants des acteurs de la recherche</i>
RIRCM	Orale avec résumé écrit	Consentement exprès (pas d'écrit obligatoire)
RNI	Orale avec résumé écrit	Non opposition (Pas d'écrit obligatoire)

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- Régimes d'information et de consentement spéciaux

- Les mineurs

Type de recherche	Information	Expression de volonté du participant
RI	Information complète des parents + information adaptée du mineur	Double consentement parental écrit <i>Consultation et recherche de l'adhésion du mineur</i> <i>L'opposition du mineur doit être respectée</i> <i>Le CPP peut imposer l'intervention du juge</i> <i>Confirmation du consentement si le mineur devient majeur</i>
RIRCM	Idem (double info)	Double consentement exprès <i>Dérogation possible (consentement d'un seul parent) :</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>Recherche avec seulement des risques et contraintes minimales</i><ul style="list-style-type: none">• <i>Mineur non volontaire sain</i>• <i>Impossibilité de consulter le 2^{ème} parent dans un délai compatible avec la recherche</i>
RNI	Idem (double info)	Double non opposition

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- Régimes d'information et de consentement spéciaux
 - Les majeurs sous curatelle

Type de recherche	Information	Expression de volonté du participant
RI	Information du curateur + information adaptée du majeur protégé	Consentement écrit du majeur assisté du curateur <i>Intervention possible du juge des tutelles à la demande du CPP</i>
RIRCM	Idem (double info)	Consentement exprès assisté du curateur
RNI	Idem (double info)	Non opposition assistée du curateur

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- Régimes d'information et de consentement spéciaux
 - Les majeurs sous tutelle

Type de recherche	Information	Expression de volonté du participant
RI	Information du tuteur + information adaptée du majeur protégé	Autorisation par le tuteur <i>Intervention possible du juge des tutelles à la demande du CPP</i> <i>Consultation du majeur dans la mesure du possible et recherche de son adhésion</i> <i>Impossible de passer outre son refus</i>
RIRCM	Idem (double info)	Autorisation par le tuteur
RNI	Idem (double info)	Non opposition par le tuteur

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- Régimes d'information et de consentement spéciaux

- Les personnes non protégées hors d'état d'exprimer un consentement éclairé

Type de recherche	Information	Expression de volonté du participant
RI	Information de celui qui va autoriser la recherche + information adaptée de la personne vulnérable	Autorisation par une personne autorisée (personne de confiance, à défaut famille, à défaut proche) <i>Intervention possible du juge des tutelles à la demande du CPP</i> <i>Adhésion de la personne recherchée dans la mesure du possible</i> <i>Si la personne retrouve la capacité de consentir, son consentement est recherché</i> <i>Impossible de passer outre son refus</i>
RIRCM	Idem (double info)	Autorisation par une personne autorisée
RNI	Idem (double info)	Non opposition par une personne autorisée

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

1) Dans le cadre de la loi Jardé

- **Régimes d'information et de consentement spéciaux**

- **Les inclusions en urgence**

Urgence simple

- Le protocole doit prévoir l'inclusion en urgence
- Inclusion sans consentement du patient mais après consentement écrit des membres de la famille ou de la PDC s'ils sont présents
- Le participant est informé dès que possible pour consentir à la poursuite de la recherche.

Urgence vitale immédiate

- Le protocole doit prévoir l'inclusion en urgence vitale immédiate (apprécié par le CPP)
- Pas de recueil du consentement du patient ni des proches avant l'inclusion
- Le participant ou les membres de la famille ou la PDC sont informés dès que possible.

Dans tous les cas

- Possibilité pour le patient ou les proches de s'opposer à l'utilisation des données recueillies avant le consentement

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

2) Dans le cadre du règlement européen

- **Cadre général pour l'information/consentement sur les essais médicament**
 - Principe du consentement éclairé et écrit
 - Personnes qui délivrent l'info : application du droit nationale (loi Jardé)
 - Information complète, concise, claire, pertinente et compréhensible pour un profane, préparée par écrit
 - Contenu de l'info assez proche du droit national :
 - information sur la disponibilité des résultats de l'essai sur la base de données de l'UE
 - Régime de compensation des dommages

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

2) Dans le cadre du règlement européen

- **Les situations spécifiques en matière d'information/consentement**

- Essais cliniques à faible niveau d'intervention portant sur le médicament réalisés en grappes : régime de non opposition
- Essais sur les participants incapables ou sur des mineurs :
 - Obligations identiques au droit national en matière d'information
 - Renvoi au droit national pour les modalités de consentement (application de la loi Jardé)

I- Les conditions d'inclusion des participants dans les RIPH

B- les régimes d'information et de consentement

2) Dans le cadre du règlement européen

- **Les situations spécifiques en matière d'information et de consentement**

- **Les inclusions en urgence**

Conditions relatives au patient

- Il n'est pas en mesure de fournir un consentement éclairé du fait d'une situation urgente, causée par une condition médicale soudaine, qui met sa vie en danger ou pour toute autre condition médicale grave et soudaine
- Pas d'objection connue du patient antérieurement exprimées pour participer à l'étude

Conditions relatives à l'essai

- Impossible d'obtenir le consentement éclairé du représentant légal dans le délai imparti pour démarrer le traitement
- La nature de l'essai implique sa réalisation dans des situations d'urgence et il se rapporte directement à la condition médicale du patient dont le consentement ne peut pas être recueilli

Conditions relatives au rapport bénéfice risques

- L'inclusion du patient lui produira un bénéfice direct au plan clinique, une amélioration mesurable au plan médical, avec allègement des souffrances et/ou amélioration de sa santé ou du diagnostic de sa condition
- L'essai ne comporte qu'un risque minimal et une contrainte minime par rapport au traitement standard

Modalités de recueil du consentement

- Mineur ou incapable : recherche sans délai du consentement éclairé des représentants légaux
- Autres participants : recherche du consentement du participant ou de son représentant désigné légalement dans les plus brefs délais. Le consentement du représentant désigné par la loi implique, si possible, le recueil ultérieur du consentement du patient
- Possibilité de s'opposer à l'utilisation des données recueillies

II-Les aspects financiers et contextuels de la mise en œuvre de la recherche

A-La convention unique

Une obligation légale pour certaines recherches

- Recherches à finalité commerciale, RI ou RIRCM
- Recherches réalisées en établissement, maison ou centre de santé

Les parties à la convention

- Le promoteur
- Le représentant légal du ou des lieux de recherche
- La personne tierce éventuellement bénéficiaire de contreparties

Objet de la convention : clarifier et accélérer la mise en place des recherches

- Clarifier :
 - Elle organise la prise en charge des produits
 - Elle organise la prise en charge des frais supplémentaires (coûts et surcoûts)
 - Elle organise le versement des contreparties au titre de la qualité escomptée des données
- Accélérer : des délais courts de négociation
 - 45 jour après réception de la proposition du promoteur
 - Recherche multicentrique : 15 jours supplémentaires pour les conventions des établissements associés après réception des documents

II-Les aspects financiers et contextuels de la mise en œuvre de la recherche

A-La convention unique

- **La partie tierce dans la convention : des critères obscurs (décret 16/12/2016)**
 - Elle doit être désignée par le représentant légal du lieu de recherche, s'il y a lieu conformément au droit de la commande publique
 - Elle doit disposer d'une gouvernance de nature à la prémunir, ainsi que ses dirigeants, d'un risque de mise en cause de leur responsabilité, notamment au regard du risque de conflit d'intérêt ou de la violation des principes et règles de protection des personnes qui participent à la recherche
 - Elle doit utiliser les fonds reçus à des fins de recherche

II-Les aspects financiers et contextuels de la mise en œuvre de la recherche

B-La prise en charge des produits

1) Dans le cadre de la loi Jardé

Règle générale

- Pour les RI, le promoteur fournit gratuitement les produits expérimentaux , médicaments auxiliaires, dispositifs d'administration des médicaments

Recherches à finalité non commerciale

- Prise en charge des produits expérimentaux et auxiliaires possibles s'ils sont utilisés dans des conditions qui ouvrent droit à la prise en charge par la sécurité sociale
- Dérogation : lorsqu'ils sont utilisés dans d'autres conditions, prise en charge possible pour une RI ou une RIRCM autorisée sur décision ministérielle

Conséquence de la prise en charge des produits par l'assurance maladie

- Obligation de publier les résultats

II-Les aspects financiers et contextuels de la mise en œuvre de la recherche

B-La prise en charge des produits

2) Dans le cadre du règlement européen

Règle générale

- Sauf si les Etats en disposent autrement, les coûts des médicaments expérimentaux, des médicaments auxiliaires, des dispositifs médicaux d'administration et des actes requis par le protocole ne sont pas supportés par le participant

Articulation avec le droit national (art. L. 1124-1 CSP)

- Les dispositions de la loi Jardé concernant la prise en charge des produits et la convention unique continuent à s'appliquer après l'entrée en vigueur du règlement

II- Les aspects financiers et contextuels de la mise en œuvre de la recherche

C- L'obligation d'assurance

Extension de l'obligation d'assurance dans la loi Jardé

- Obligatoire pour les RI et les RIRCM

Le renvoi du règlement européen au droit national

II-Les aspects financiers et contextuels de la mise en œuvre de la recherche

D- L'autorisation des lieux de recherche

Des règles applicables à toutes les recherches y compris médicament

- Pas d'impact de l'entrée en vigueur du règlement européen

Les lieux concernés par l'obligation

- Des RI sont menées en dehors des lieux de soins
- Des RI sont menées dans des lieux de soins mais avec réalisation d'actes non usuels pour les professionnels de santé
- Des RI sont réalisées sur des personnes qui présentent une condition clinique distincte de celles pour lesquelles le service est compétent
- Des premières administrations d'un produit à l'homme sont réalisées

Durée de l'autorisation

- En principe 7 ans
- 3 ans pour les lieux où sont réalisées des premières administrations à l'homme
- Toute modification des éléments pris en compte pour délivrer l'autorisation initiale doivent entraîner une nouvelle demande

III-La gestion des données personnelles dans la recherche

Simplification des systèmes d'autorisation des traitements

- Adoption des nouvelles méthodologie de référence par la CNIL
- Fin du passage au CCTIRS

Consentement et utilisation des données

- Le retrait du consentement à la recherche n'a pas d'incidence sur l'utilisation des données préalablement obtenues
- Possibilité de demander à un participant de consentir à l'utilisation ultérieure de ses données pour d'autres recherches à des fins scientifiques

IV-Vigilance

Renforcement des exigences en matière de déclaration des EIGI

- Déclaration sans délai des EIGI
- Renforcement des obligations déclaratoires pour les essais de médicaments sur volontaires sains (R. 1123-54 CSP)

Redéfinition de la notion de fait nouveau

- Une redéfinition pour l'ensemble des recherches (R. 1123-46 CSP)
- Une définition élargie pour les essais de première administration sur des volontaires sains (tout effet indésirable grave)
- Conduite à tenir en cas de fait nouveau (R. 1123-59 CSP) :
 - Information sans délai des autorités (CPP, ANSM) sur le fait et les mesures prises
 - Exigence renforcée en cas de 1^{ère} administration à l'homme (information du DGARS, mesures imposées de suspension, de sécurité art. R. 1123-62 CSP)