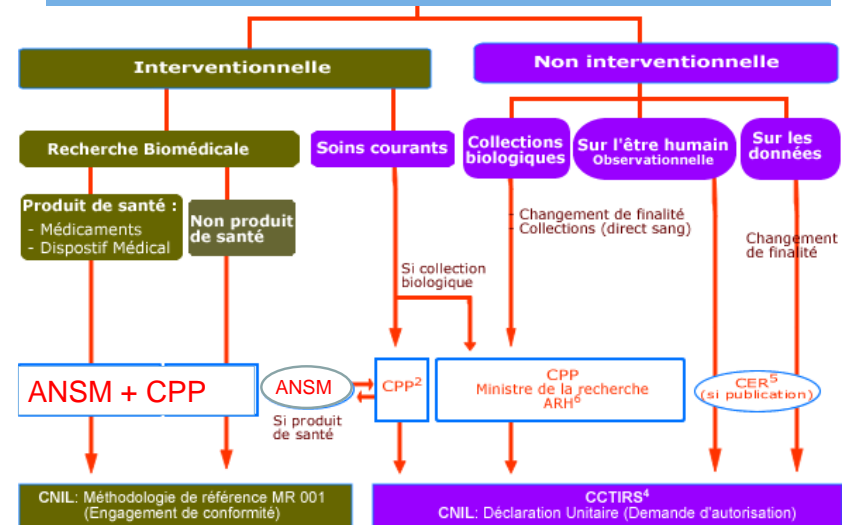


Règlement européen et loi Jardé : quels changements pour l'éthique de la recherche clinique ?

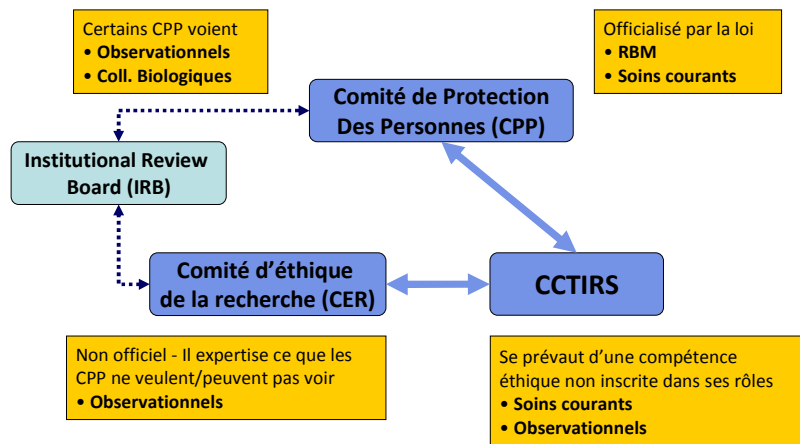
Pr Olivier CHASSANY
URC Economie de la Santé, Hôtel-Dieu & EA 7334 REMES

Classification actuelle recherche clinique (loi 2004)



CER : Comité de la Recherche

Trois entités françaises se prévalent de prérogatives en éthique



Certains éditeurs de journaux acceptent l'avis du CCTIRS/CNIL comme un avis éthique...

CCTIRS: traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

Why clinical research is complex ?

- One-size-fits all regulation for all clinical trials
 - Regulation is not adapted to the **risks/constraints added** by the research
 - European Directive does not include non-drug clinical trials and non-interventional studies (which can evaluate drugs prescribed in usual care)



Risk-based approach : a shared approach

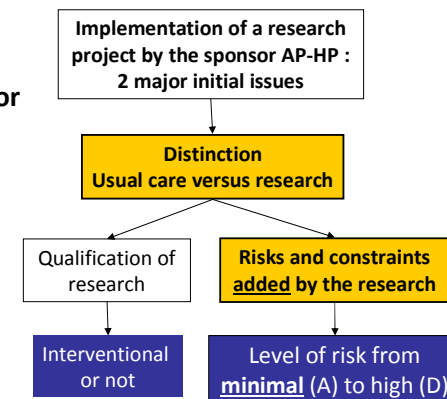


- MRC/DH/MHRA Joint Project : **Risk-adapted Approaches** to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products
- FDA Guidance for Industry - Oversight of Clinical Investigations - A **Risk-Based Approach** to Monitoring
- European Community : Proposal for a revision of the Clinical Trials Directive (2001/20/EC)
- EMA Reflection paper on **risk based quality** management in clinical trials
- OECD - Facilitating multinational cooperation in non-commercial clinical trials : Sub-working group on **risk-based approach** to clinical trial regulation

Risk-based approach

Such an approach is used since 2003 for all clinical studies by AP-HP (institutional sponsor)

- The best expert for setting at first the added-risk level of a research is the sponsor
- Confirmed by Competent Authority and/or EC



Articulation Règlement européen / Loi Jardé Qualification des recherches

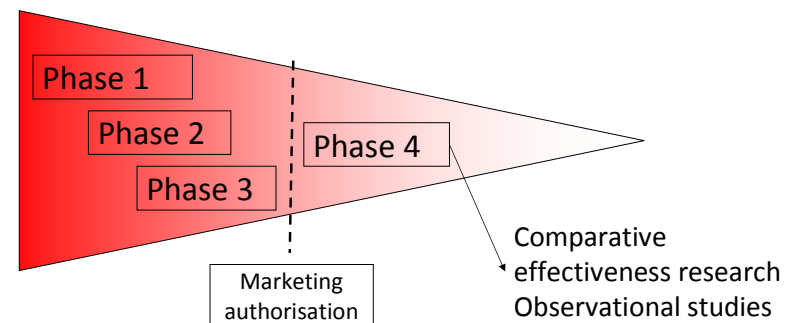
Règlement européen (médicaments) **	Loi Jardé *
Interventionnelles	Interventionnelles (hors médicaments)
Interventionnelles à faible intervention	Interventionnelles à risque minime (hors médicaments)
	Observationnelles (médicaments et hors médicaments)

** 27 mai 2014 : publication au JO de l'Union Européenne

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

Risk-based approach of drug clinical trials

Added-risk of drug clinical trials



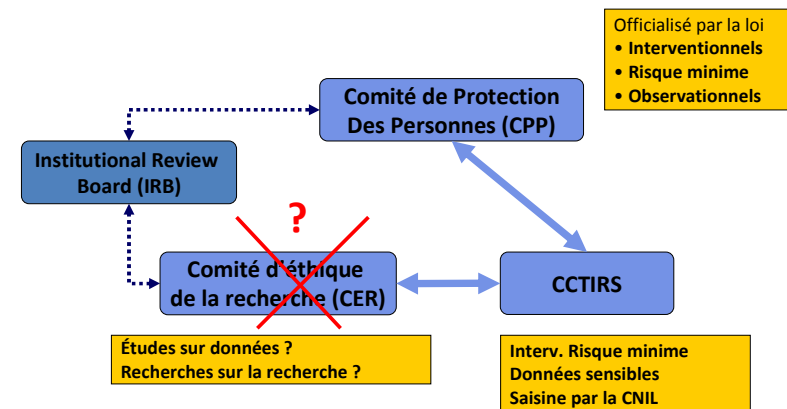
La loi Jardé : Enfin une réglementation adaptée aux risques/contraintes ajoutées par la recherche

Recherches	Interventionnelles (RIEN NE CHANGE)		Interventionnelles à risque minime (ex soins courants)	Non-interventionnelles
	Produits de santé	Hors produits de santé	Hors médicaments	Observationnelles (médicaments possibles)
Promoteur	Oui	Oui	Oui	Oui
CPP	Oui	Oui	Oui	Oui
Consentement	Écrit	Écrit	Écrit ou oral *	Non-opposition
Assurance	Oui	Oui	Oui	Non
Autor. ANSM	Oui	Oui	Non (envoi résumé et avis CPP)	Non (envoi résumé et avis CPP)
CCTIRS	Non #**	Non #**	Oui, possiblement méthodologie de référence	Plus besoin ‡ **

* Confirmé par le CPP, ** sauf si données sensibles

MR001 Méthodologie de référence, ‡ La CNIL pourra garder le droit de saisir le CCTIRS

Loi Jardé : le CPP devient la seule instance éthique



CCTIRS: traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

Etat des lieux actuel
Projet de liste-arrêté des interventions à risque minime

Projet de liste

1. Randomisation individuelle ou en cluster
2. Prélèvement et collecte de sang à des fins de recherche
3. Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques à des fins de recherche
4. Recueil et collecte de données physiologiques et d'imagerie à des fins de recherche
- 5. Entretiens, enregistrements audio, vidéo ou électroniques**
Interventions ou Exercices de rééducation (kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie, orthopsie)
6. Consultations ajoutées par la recherche
7. Techniques de psychothérapie
- 8. Questionnaires lorsqu'ils conduisent à la modification de la prise en charge habituelle de la personne ????**

Qualification d'un protocole de recherche
Cas particuliers - Questionnaires ajoutés par la recherche

L'ajout de questionnaires ou d'entretiens avec les patients n'implique pas la (re)qualification automatique d'un protocole de recherche en interventionnel.

En pratique : vérifier les éléments suivants:

▪ Si les réponses au questionnaire conduisent à la modification de la prise en charge habituelle de la personne (par exemple: modification du traitement, ajout de visites/consultations supplémentaires, etc.)

▪ **Si répondre aux questionnaires implique un certain risque ou des contraintes pour le patient (par exemple: les questionnaires en psychologie/psychiatrie)**

▪ Si, en plus des questionnaires, la recherche ajoute d'autres actes de nature à modifier la prise en charge habituelle des patients

Jusqu'à preuve du contraire = OBSERVATIONNELS (sauf psychiatrie)

Qualification d'un protocole de recherche Cas particuliers - Questionnaires ajoutés par la recherche

Projet de décret: Proposition de la CPI (Coordination des Promoteurs Institutionnels) de compléter la définition des RNI par les dispositions suivantes:

Article R1121-2 : « Les recherches définies au 1^o de l'article L. 1121-1 appelées "recherches non interventionnelles" sont des recherches dans le cadre desquelles les informations sont recueillies au moyen d'un questionnaire, d'un entretien ou d'une observation, quelles qu'en soient les modalités de recueil, lorsque ces recherches ne relèvent pas des dispositions du 1^o ou du 2^o de l'article L1121-1 ».

Difficultés:

▪Quid des questionnaires en psychiatrie? Quels questionnaires ou types de recherches pourront correspondre à cette définition?

Contexte

- Mars 2012 : Publication de la loi Jardé; pas applicable
- Mai 2014 : Publication du Règlement européen EC
- 2016 : Mise en application du Règlement EC ?
- Règlements DM et Data Protection en cours

➤ Problème de l'articulation RE et loi Jardé ?

- Format retenu : **2 lois** (le RE ne sera pas codifié)
- Une nouvelle révision législative est nécessaire
- Elle se fera par **ordonnance**; une demande d'habilitation est demandée au Parlement dans la loi de santé (Article 53) : **31 mars au 10 avril**

Loi Jardé : Consentement dans le cadre des recherches impliquant des personnes mineures

Recherches impliquant des mineurs	Nouvelles règles et conditions d'application
<p>Dispositions révisées : inclusion dans la recherche avec le consentement du seul titulaire de l'autorité parentale présent</p>	<p>Suppression des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la recherche n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête. • la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins <p>Ajout de la condition suivante : Le mineur ne se prête pas à la recherche au titre de volontaire sain.</p> <p>Les autres conditions ne changent pas : risque minime + l'autre titulaire de l'autorité parentale ne peut donner son consentement dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités ;</p>
<p>Nouvelle situation prévue : Personne mineure devenant majeure dans le cours de sa participation à la recherche</p>	<p>Obligation d'information et de recueil du consentement de confirmation de sa participation à la recherche</p>

Loi Jardé : Consentement dans le cadre des recherches impliquant des personnes en situation d'urgence

Si le patient n'est toujours pas en état de donner son consentement

<p>Personnes en situation d'urgence (ex: AVC, état de choc, ...)</p>	<p>Poursuite de la recherche : Ajout de l'obligation suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information et recueil du consentement de poursuite de la famille (ou de la personne de confiance) • Possibilité pour celle-ci de s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne
----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Loi Jardé : Consentement dans le cadre des recherches impliquant des personnes en situation d'urgence vitale immédiate

Nouvelle situation :

Personnes en situation d'urgence vitale immédiate
(ex: arrêt cardiaque)

Règles applicables :

Préalablement à l'inclusion :

- Dérogation à l'obligation d'informer et de recueillir le consentement préalable de la famille ou de la personne de confiance même si elles sont « présentes »

Poursuite de la recherche :

- Information et le consentement de poursuite (patient ou famille)
- ! les mêmes obligations que dans la situation d'urgence

Loi Jardé : Consentement dans le cadre des recherches impliquant des personnes hors d'état de consentir

Personnes hors d'état de consentir
(ex: coma)

Poursuite de la recherche :

Ajout de l'obligation suivante : information et recueil du consentement de poursuite du patient (s'il retrouve sa capacité à consentir)

Remarque : alignement sur les règles du consentement applicables jusqu'ici dans la cadre des recherches en situation d'urgence

Les règles spécifiques du consentement: cas particuliers

Des règles adaptées pour les recherches en épidémiologie interventionnelle / clusters à risque minime (nouveau article L. 1122-1-3 du CSP)

Catégorie de recherche 2°: cas particuliers	Règles spécifiques	Conditions d'application
Recherches en épidémiologie interventionnelle / clusters	Dérogation au recueil du consentement et à l'obligation d'information individuelle possible ; Règles applicables: • Information collective • Droit d'opposition	<ul style="list-style-type: none">• les exigences méthodologiques de la recherche ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement et l'information individuelle de la personne• Risques et contraintes minimales• Sous réserve de l'avis favorable du CPP

Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments

- Consentement :

1. Recherche en urgence (dérogation, absente de 2001/20)
2. Recherche en clusters (consentement « simplifié »)

3. Maintien données si retrait consentement *

4. Consentement global (à l'utilisation future des données de la recherche) *

* Harmonisation avec la loi Jardé : Avancées du RE à étendre à la loi Jardé

Points essentiels du Règlement

- Portail unique (EU portal)
- Deux phases d'évaluation sur :
 - Scientifique (partie I) : évaluation coordonnée entre Emc (Etat Membre concerné)
 - Ethique (partie II) : évaluation par chaque EM
- Décision nationale **d'autorisation unique** par EM (conclusions de l'évaluation de la partie I + II) délivrée par l'AC
- Autorisation **tacite** après 60 jours (91 jours si questions)

Evaluation de la méthodologie (partie I) des projets : CPP ou ANSM ?

- Situation existante et expertise acquise depuis 2004
- Dissociation de l'évaluation éthique et méthodologique impossible
- Crainte de démotivation des membres des CPP
- Tenir les délais: **réorganisation indispensable** et possible des CPP

Evaluation de la méthodologie (partie I) des projets : ANSM ?

- Pas de doublon dans l'évaluation
- Expérience dans l'évaluation des produits (Avis Scientifique, AMM, ATU etc...) et de rédiger les rapports
- Tenir les délais dans l'harmonisation avec les CPPs (objet de la phase pilote) et notamment lorsque France = Emr : Evaluation initiale de **26 jours**
- Responsabilité de l'autorisation unique
- Pour la partie méthodologique, l'ANSM doit s'appuyer sur sa propre évaluation réalisée selon des règles déontologiques strictes
- Phase pilote en cours...

EMr : Etat membre rapporteur

Différences Règlement européen & loi Jardé : langue et évaluation par les CPP

	Loi Jardé	Règlement européen (EU portal)	
Langue de soumission, évaluation et échanges	Hors médicaments	Médicaments Mononationaux (voire monocentrique)	Médicaments Multinationaux
Soumission	FR (ANSM)	EN / FR ?	EN
Avis rapporteur	FR	EN / FR ?	EN
Avis CPP	FR	EN / FR ?	EN *
• Dont évaluation scientifique	Oui	Non	Non

* Sauf remarques concernant note d'info et consentement

Arrivée de la loi Jardé & du RE : un challenge et une opportunité pour les CPP

- Réorganisation indispensable
- Harmonisation des pratiques et expertises (rôle de la future commission nationale)
- Fréquence des réunions ?
- Anglais
- Les CPP doivent accepter le Risk-Based Approach : **Procédure allégée d'expertise des projets à risque minime et observationnels :**
 - **En place depuis plus de 15 ans par les IRB américains**
 - **Comité d'Éthique de Vienne**
- Il faut un soutien de la tutelle...