

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

GRENOBLE ALPES

DATE 02/03/2018

Conduire un projet de recherche clinique en accord avec la réglementation

Dr Camille DUCKI
Dr Marylaure GAVARD



1. Acteurs de la recherche clinique
2. Classification des recherches : loi Jardé
3. La vigilance dans les essais cliniques : pourquoi et comment ?
4. Recherches sur données : loi CNIL – MR001 – MR003
5. Montage d'un projet au CHUGA

Acteurs de la recherche clinique

Principaux acteurs (1)



PROMOTEUR : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche



INVESTIGATEUR : personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche dans un lieu

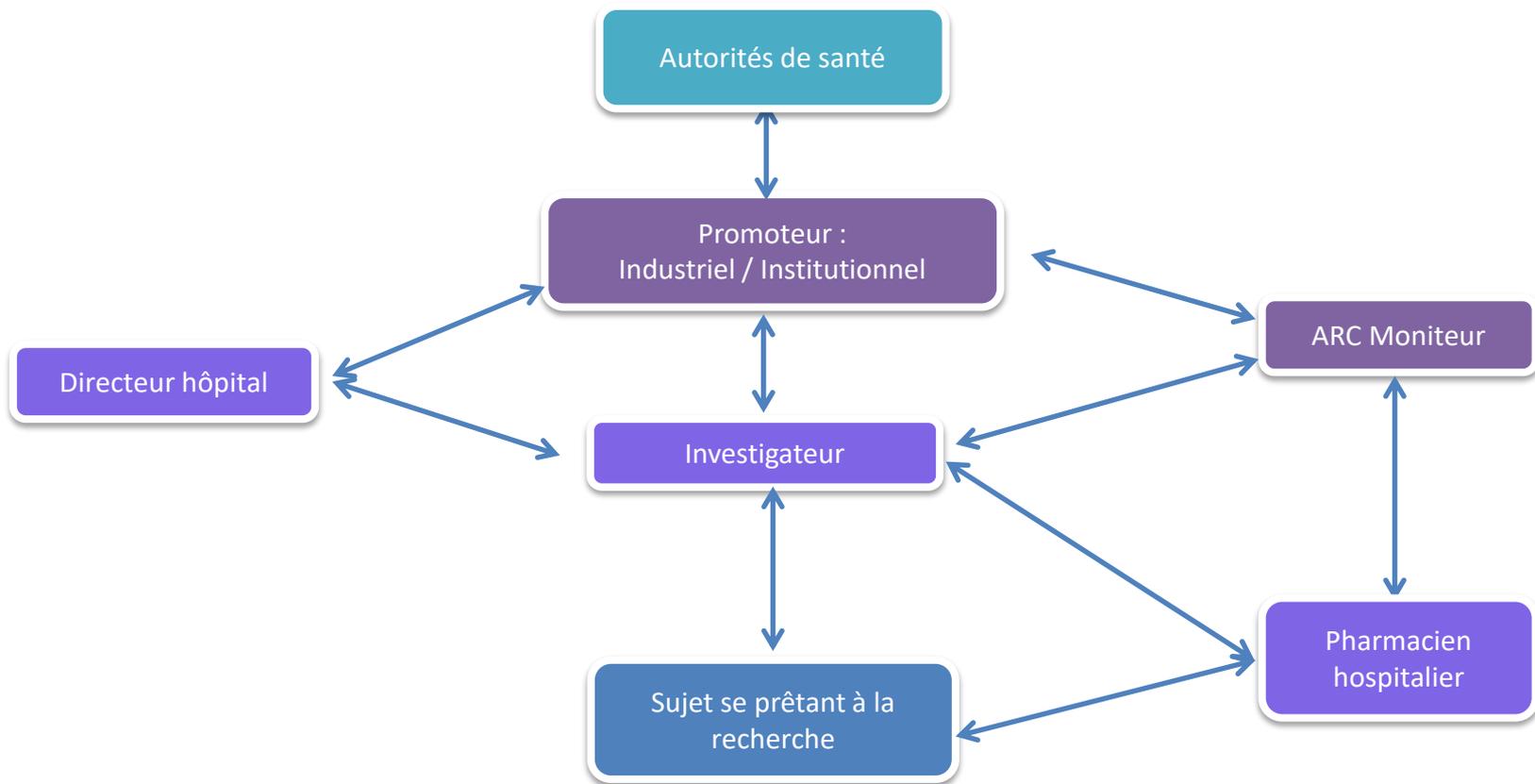


PATIENT : personne participant à un essai clinique



AUTORITÉS DE SANTÉ

Principaux acteurs (2)



Définition : INVESTIGATEUR (1)



Investigateur :

Personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu de recherche (centre investigateur ou site investigateur). Cette personne doit être un **médecin inscrit à l'ordre**.

S'engage à mener la recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques et selon le protocole → Formation BPC obligatoire

Doit justifier de ses compétences et qualification dans la spécialité/ EC / produits de santé expérimentaux (CV à jour avec n° ordre daté et signé)

Investigateur coordonnateur :

Lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur

Recherches multicentriques = médecin qui dirige et surveille la recherche, il coordonne et représente les autres investigateurs et participe aux comités qui pilotent la recherche

Interlocuteur pour le promoteur

Définition : PROMOTEUR



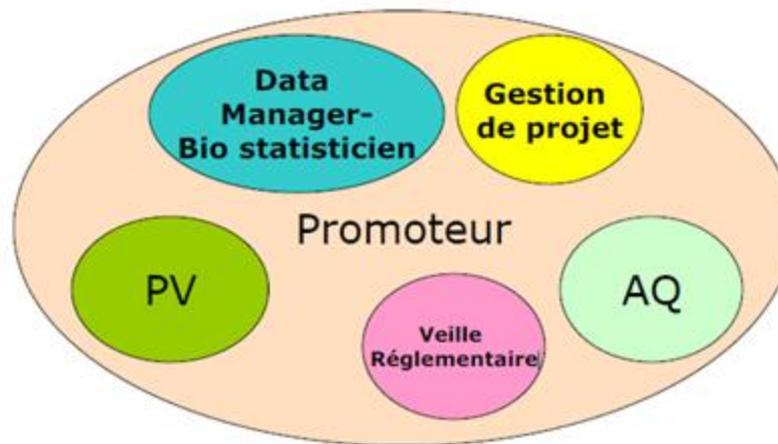
Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

(art. L.1121-1 du Code de la Santé Publique)

Peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions liées à l'essai à un particulier, une société, une institution ou un organisme. Toutefois le promoteur reste responsable de la conformité des essais réalisés et de la qualité des données.

PROMOTEUR : les différents métiers

Le Promoteur



Le chef de projet



MISSION : S'assure du bon déroulement de l'essai, dans le respect de la réglementation en vigueur

- Gère un ou plusieurs projets (selon la complexité)
- Coordonne toutes les étapes de la mise en œuvre et du suivi des études cliniques complexes :
 - Assure la mise en œuvre réglementaire
 - Organise et contrôle la logistique des essais (définit et met en œuvre les circuits de l'essai : patients, traitements, examens...)
 - L'organisation logistique peut être déléguée sous conditions
- S'assure du respect du planning, du cadre réglementaire de l'organisation des circuits → Gère les tableaux de bord



MISSION : Personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche et le contrôle de sa qualité.

Formé aux contraintes des essais cliniques (telles que respect de la loi, des BPC et du protocole), et qui est chargé d'effectuer pendant les essais les contrôles de qualité.

Les ARC sont soumis au respect du secret professionnel (art. L.1121-3)

Rôle : veiller au respect de la loi et s'assurer de la qualité des données

- Les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits
- Les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources
- La recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur



Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour : s'assurer que les données sont **générées, recueillies** par écrit, **documentées, enregistrées** et **rapportées** conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Rôles

- Organiser l'encadrement des recherches
- Veiller à l'évolution technico-réglementaire et effectuer son application dans les schémas décisionnels encadrant les recherches biomédicales
- Mise en place de procédures opératoires standardisées (POS) (Instructions détaillées, écrites, préétablies visant à uniformiser la manière d'effectuer une activité)
- Organiser des audits internes et se préparer aux audits externes
- Organiser et assurer la veille réglementaire applicables à la recherche



MISSION : discipline ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des produits de santé.

Le promoteur a pour obligation :

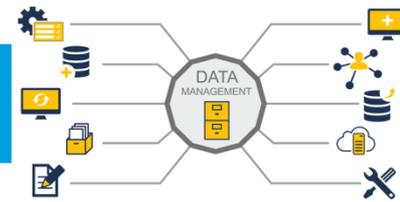
- d'évaluer la sécurité des patients tout au long de la recherche,
- est tenu de mettre en place un dispositif et des procédures écrites permettant de garantir la qualité du recueil, de la documentation, de l'évaluation, de la validation, de l'archivage et de la déclaration des cas d'événements et d'effets indésirables ainsi que des faits nouveaux.

Rôles de la vigilance :

Évaluer la gravité de tous les événements indésirables et le lien de causalité,
Déclarer toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus aux
Autorités de Santé compétentes + rédiger & transmettre RAS

Transmettre aux investigateurs concernés toute information susceptible
d'affecter la sécurité des personnes se prêtant à une recherche

Data Manager



MISSION : activité de gestion des données de la recherche clinique permettant d'obtenir une base de données cohérente et exploitable par les statisticiens afin de répondre aux objectifs de l'étude.

Activités :

- Développement et exploitation de bases de données
- Participation à l'élaboration du CRF et à sa validation
- Saisie des données (réalisation ou supervision)
- Contrôle de la cohérence et de la qualité des données et émission de queries



Activités :

- Etablissement de la liste de randomisation
- Définition et mise en place des méthodologies biostatistiques nécessaires aux études (détermination du nombre de sujets nécessaires...)
- Rédaction ou aide à la rédaction de la partie statistique des protocoles d'études
- Rédaction du Plan d'Analyse Statistique
- Programmation et analyse statistique des données d'études
- Mise en forme et interprétation des résultats statistiques (listings, tables, graphes).
- Rédaction des rapports statistiques et aide à la rédaction des rapports d'études, des rapports d'enquêtes et des publications (articles, posters, ...)
- Relecture des rapports d'étude

Qualification des recherches :

Loi Jardé _ Loi n°2012-300 du 5 mars 2012

La loi « Jardé » s'applique aux recherches concernant la personne humaine

- Recherche de type 1 : recherche interventionnelle
- Recherche de type 2 : recherche à risque et contrainte minimale
- Recherche de type 3 : recherche non interventionnelle

Les recherches sur données, collections biologiques, banques d'image... ne sont pas dans le champ d'application de la loi Jardé.

Points communs aux 3 catégories de recherche

Promoteur : responsable de la gestion réglementaire et financière de la recherche

Avis favorable du CPP requis

Investigateur : extension de la définition pour les RC de type 2 et 3
« Personne qualifiée si recherche sans influence sur la prise en charge médicale de la personne » → Validation CPP

Recherches du type 1 – INTERVENTIONNELLES (1/2)

Définition : recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci.

Inclus les recherches portant sur

- des médicaments,
- les autres produits de santé,

Et ne portant pas sur des produits de santé (par exemple recherches portant sur des denrées alimentaires).

Recherches du type 1 – INTERVENTIONNELLES (2/2)

Inclus toutes les recherches sur le médicament, même à faible niveau d'intervention → application du règlement européen, phase pilote de dépôt possible.

Inclus les autres recherches (DM et HPS) mais pas toutes.

Attention type 1 ≠ ancienne appellation RBM

Consentement écrit

Autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP
Déclaration MR001 si éligible, sinon CNIL uniquement

Recherches du type 2 – RISQUES MINIMES (1/5)

Définition : recherches à risques et contraintes minimales, qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé.

Elles peuvent comporter :

- l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation
- des actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive...).

Ainsi, une partie de ces recherches correspond à ce qui était antérieurement désigné comme « recherches visant à évaluer les soins courants ».

Recherches du type 2 – RISQUES MINIMES (2/5)

Liste des interventions concernées publiée dans l'arrêté du 3 Mai 2017

Caractère minime à apprécier au regard :

- de l'âge,
- de la condition physique et de la pathologie éventuelle,
- de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions

Patients ou volontaires sains

Recherches du type 2 – RISQUES MINIMES (3/5)

1. Randomisation permise
2. Administration de produits (mdts, DM) conforme à leur condition d'utilisation courante, qui n'est pas un objectif de l'essai
3. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière habituelle.
4. Prélèvement et collecte de sang (volume total du prélèvement ne peut pas dépasser la valeur définie en fonction du poids de la personne)
5. 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
7. Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie : non invasifs, réalisées conformément aux recommandations du fabricant ; recueil par capteurs en partie au moins intracorporels, notamment EFR, vidéoscopie, PA, imagerie sans injection de produits de contraste
8. Interventions et consultations médicales, de soins infirmiers, de rééducation et/ou médico-techniques
9. Techniques médicales de traitement : tDCS, TMS (avec des limites)
10. Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales
11. Recherches portant sur les produits cosmétiques
12. Entretiens, 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

Recherches du type 2 – RISQUES MINIMES (4/5)

Information et consentement express → au CHUGA = écrit

Investigateur :

- Les recherches concernant le domaine des soins infirmiers ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un infirmier ou d'un médecin
- Les recherches qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée.

Avis favorable d'un CPP
transmis à l'ANSM avec un résumé du protocole
Déclaration MR001 si éligible, sinon CNIL uniquement

Recherches du type 3 – NON INTERVENTIONNELLES (1/2)

Définition : « recherches observationnelles » ou « non interventionnelles », elles entrent nouvellement dans le champ des dispositions législatives et réglementaires encadrant les recherches.

Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Ce peut être par exemple des observations portant sur l'observance des traitements, la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché, les pratiques d'un centre de soins comparé à un autre.

Recherches du type 3 – NON INTERVENTIONNELLES (2/2)

Pas de randomisation possible

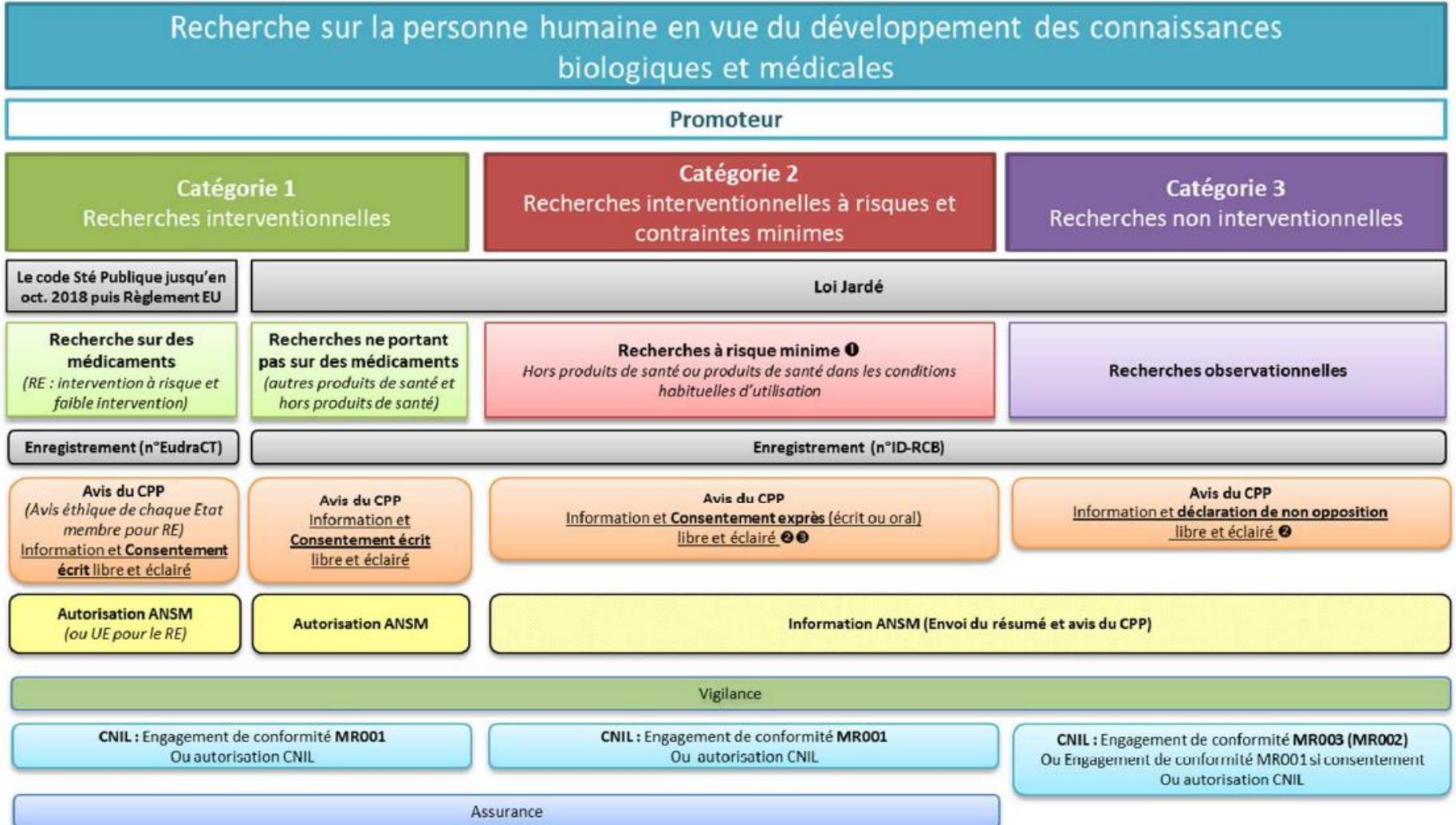
Pas de consentement écrit mais information et droit d'opposition

Avis favorable d'un CPP

transmis à l'ANSM avec un résumé du protocole

Déclaration MR002 ou MR003 si éligible, sinon CNIL uniquement

Démarches réglementaires / délais



❶ Définies par arrêté du 18/11/2016 ❷ Consentement écrit : Recherches entrant de le champ de la loi Bioéthique ❸ Dérogation au consentement exprès en situation d'urgence

QUIZZ

<https://www.youtube.com/watch?v=KggfUhGLgFQ&feature=youtu.be>

Pourquoi une vigilance particulière dans les essais cliniques ?



[▶ Watch](#) **One-Minute World News**



News Front Page



[Africa](#)

[Americas](#)

[Asia-Pacific](#)

[Europe](#)

[Middle East](#)

[South Asia](#)

[UK](#)

[Business](#)

[Health](#)

[Medical notes](#)

[Science &](#)

Last Updated: [Tuesday, 27 June 2006, 22:10 GMT 23:10 UK](#)

[✉ E-mail this to a friend](#)

[🖨️ Printable version](#)

Drug trial victim's 'hell' months

A young trainee plumber left critically ill when a drug trial went dramatically wrong has told the BBC of the "four months of hell" he has endured.

Ryan Wilson, 20, from London, was the most seriously ill of the six men whose heads and bodies swelled up following injections of TGN1412 in



Ryan Wilson was the worst affected of the six volunteers

« Historique »

The screenshot shows the ANSM website interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'Glossaire', 'Abonnement', 'Agenda', 'Newsletter', and a Twitter icon. The ANSM logo is prominently displayed on the left, with the text 'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé'. A search bar is located on the right side of the header. Below the header, a horizontal menu contains buttons for 'L'ANSM', 'S'informer', 'Décisions', 'Activités', 'Dossiers', 'Publications', 'Services', and 'Déclarer un effet indésirable'. A 'Produits de santé' section on the right features a grid of colored circles representing different product categories: PTC, MTG, PSL, PTA, THA, Med, MDS, SP, Vac, DM, DIV, Cos, PT, and Auf. The main content area displays a breadcrumb trail: 'Accueil > S'informer > Points d'inform... > La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information'. A '← précédent' button is visible. The article title is 'La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information', dated '15/01/2016'. A 'Med' category icon is shown. The article text begins with 'The occurrence of serious adverse events, resulting in the hospitalisation of six patients and leaving one of them brain-dead, led to the premature discontinuation of a BIAL laboratory clinical trial (21/01/2016)'. A sidebar on the left under 'S'informer' lists 'Actualité', 'Points d'information', 'Informations de sécurité', 'Communiqués', and 'Travaux de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)'. A printer icon is located at the end of the breadcrumb trail.

Glossaire | Abonnement | Agenda | Newsletter

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Cliquez ici pour effectuer une recherche...

L'ANSM | **S'informer** | Décisions | Activités | Dossiers | Publications | Services | Déclarer un effet indésirable

Produits de santé

PTC MTG PSL PTA THA
Med MDS SP Vac
DM DIV
Cos PT
Auf

Accueil > S'informer > Points d'inform... > La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information

← précédent

La survenue d'effets graves ayant entraîné l'hospitalisation de 6 patients, dont un en état de mort cérébrale, a conduit à l'arrêt prématuré d'un essai clinique du laboratoire BIAL - Point d'information
15/01/2016

Med

• The occurrence of serious adverse events, resulting in the hospitalisation of six patients and leaving one of them brain-dead, led to the premature discontinuation of a BIAL laboratory clinical trial (21/01/2016)
(157 ko)

S'informer

- > Actualité
- ▼ **Points d'information**
- > Points d'information
- > Informations de sécurité
- > Communiqués
- > Travaux de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

Concrètement

- Promoteur est responsable de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche
- Doit pouvoir prendre des mesures urgentes de sécurité
- Capable de suspendre l'administration du médicament expérimental / l'utilisation du DM expérimental / la procédure expérimentale à temps

Implique une connaissance des événements indésirables graves en temps réel

Mise en place d'un circuit de vigilance

RIPH type 1

- Vigilance spécifique des essais cliniques

RIPH type 2

- Vigilance du soin 'classique'
- Si non existante, mise en place d'une vigilance spécifique

RIPH type 3

- Vigilance du soin 'classique'

Principe (RIPH1)

Recueil systématique des événements indésirables



En cas d'événement indésirable **grave** : circuit particulier

Dans un essai clinique, tout doit être recueilli, sans a priori sur un lien de causalité

Définitions (article R1123-46 du CSP)

- **Événement indésirable** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine **que cette manifestation soit liée ou non à la recherche** ou au produit sur lequel porte cette recherche
- **Effet indésirable** : événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, **lorsque cet événement est lié à la recherche** ou au produit sur lequel porte cette recherche

Définitions (article R1123-46 du CSP)

- **Événement ou effet indésirable grave** : tout événement ou effet indésirable qui :
 - entraîne la mort,
 - met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
 - nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
 - provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,
 - ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée
- **Effet indésirable inattendu** :
 - Recherches sur le médicament : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la **fréquence** ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé
 - Autres recherches : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche

Définitions (article R1123-46 du CSP)

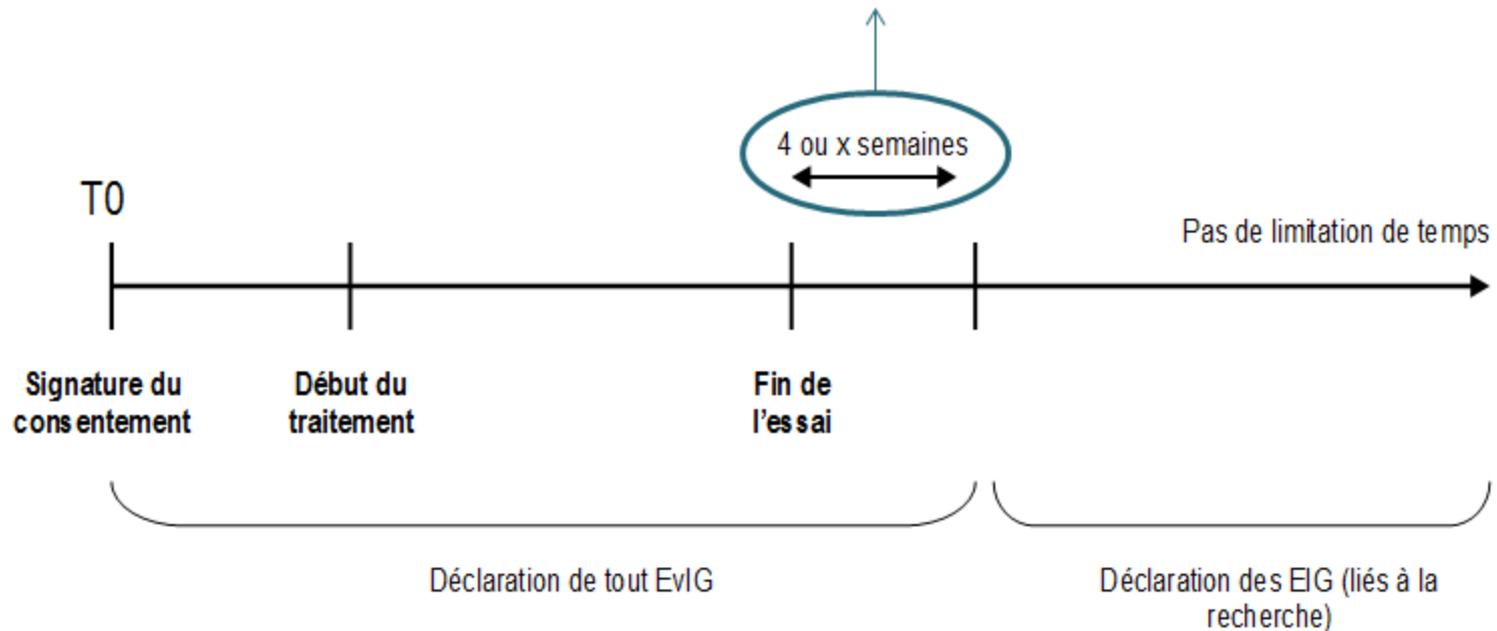
- **Fait nouveau** : toute nouvelle donnée pouvant conduire à :
 - une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche,
 - des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche,
 - 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.

A transmettre à l'ANSM, au CPP et au directeur général de l'ARS si volontaires sains

Période de suivi des EI(G)

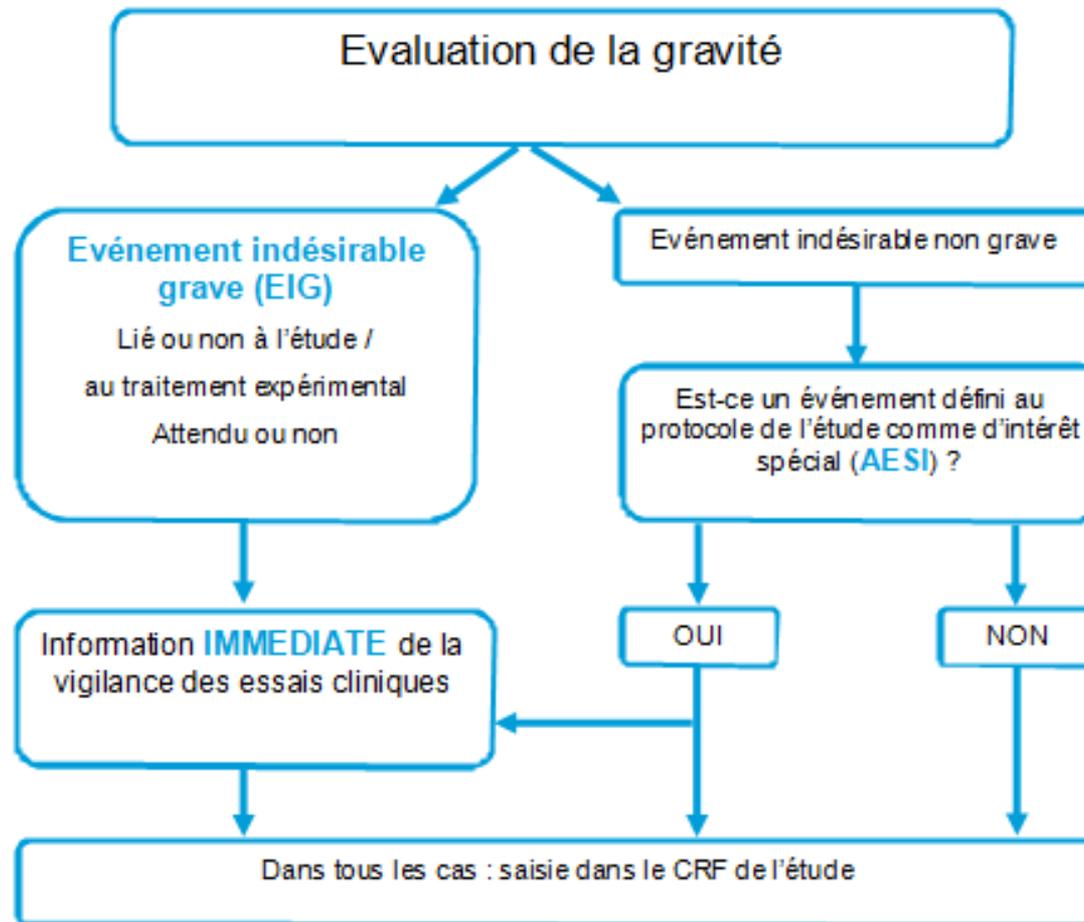
Fonction du risque résiduel à l'arrêt du traitement



Obligations de l'investigateur (article R1123-49 du CSP)

- Notification au promoteur **sans délai** à compter du jour où il en a connaissance de **tous les événements indésirables graves ainsi que tous les effets indésirables et les incidents graves survenus au cours d'une recherche**
- Notification au promoteur des **événements indésirables et des résultats d'examens de biologie médicale anormaux définis dans le protocole** comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche
- Envoi de rapports de suivi / informations complémentaires des événements indésirables
- Notification **anonymisée**

Que faire en cas de survenue d'un événement indésirable dans une RIPH1 ?



Responsabilités du promoteur

- Montage du projet / anticipation des événements indésirables possibles
 - Produit expérimental
 - Procédures spécifiques de la recherche (prélèvements, imagerie...)
- Evaluation des événements indésirables notifiés :
 - Gravité
 - Causalité
 - Caractère attendu / inattendu
- Procédures écrites assurant la qualité :
 - Du recueil des données
 - De la documentation des cas
 - De leur évaluation, de leur validation
 - De leur déclaration
 - De leur archivage
 - Continuité de l'activité

Obligations du promoteur

- Transmission aux investigateurs concernés de toute **information susceptible d'affecter la sécurité** des personnes
- Tenue de **registres détaillés de tous les événements indésirables** qui lui sont notifiés
- Transmission de rapports de sécurité à l'ANSM et au CPP
- Transmission en temps réel de certaines catégories d'EIG à l'autorité compétente

Recherches sur données

Loi CNIL – MR001 – MR003

Les recherches hors champ de la loi Jardé

Les recherches portant sur des données (thèses sur dossiers médicaux par exemple) sont exclues de ce cadre car elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données.

Elles relèvent du seul avis de la CNIL, qui repose sur un avis préalable du CEREES (comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé).

Le CEREES a une compétence Ethique → plus de CE requis en parallèle
Possibilité de MR003

Principes de base de la loi CNIL

Loi CNIL = pas de traitement des données de santé

Sauf exceptions :

- ✧ prise en charge d'un patient
- ✧ traitement des données pour la recherche (chapitre IX)
- ✧ Traitements justifiés par l'intérêt public
- ✧ Consentement express

Champ d'application CEREES

RNI Type 3 Loi Jardé

- Impliquant la personne humaine
- Données ≠ Données issues des soins
- Finalité=Connaissances biologiques ou médicales (physiopathologique, diagnostique, thérapeutique, pronostique)
- +/- Appariement données SNDS / nouvelles données

CPP
MR003 / CNIL

RNI Hors Loi Jardé

- N'impliquant pas la personne humaine
 - Données acquises
 - Nouvelle finalité
- Finalité = Connaissances biologiques, médicales, ou autres (SHS)

Pas de données
SNDS
Et
Conformité
MR003

MR003

Données SNDS
Ou
Non conformité
MR003
(Demande de dérogation
au devoir d'information)

CEREES-CNIL

En cours: développement d'une MR RNI hors
Loi Jardé

S'applique aux :

- essais cliniques de médicament
- RBM
- Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques minimales
- Recherche nécessitant des informations génétiques (il peut s'agir d'une collection)

Consentement éclairé



S'applique aux :

- Protocoles de soins courants
- Essais cliniques en grappe
- Recherches non interventionnelles

Non opposition

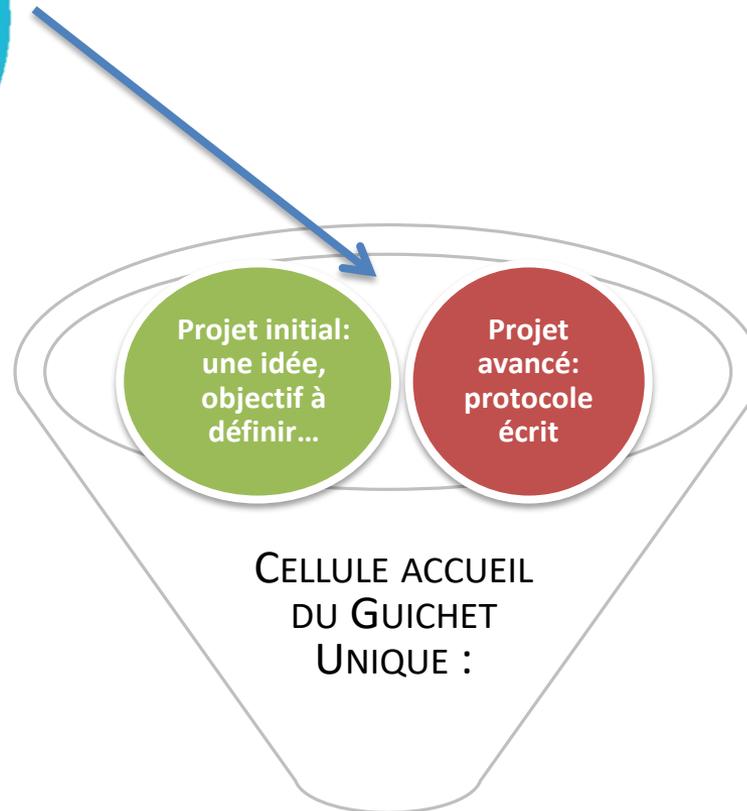
Grands principes des méthodologies de référence

- Données pseudonymisées / codées / indirectement identifiantes
- Information individuelle des patients = pas d'affichage en salle d'attente
- Traitement limité aux données listées dans le MR
- La liste de correspondance est seulement disponible pour le médecin et son ARC investigateur.

Ce qui n'entre pas dans le champ des MR

- La pharmacovigilance (hors RBM)
- Les projets hors recherche
- Les recherches en génétiques pour lesquelles on cherche à ré identifier les patients
- L'utilisation des données des bases médico administratives
- Les données directement identifiantes
- Les recherches ancillaires non interventionnelles (sans MR 001 mais MR 003)

Le circuit d'un projet au CHUGA



**Envoi du formulaire de
demande de soutien à la
cellule accueil**

+

**Joindre les documents
disponibles à ce stade :**

**(synopsis, protocole,
dossier AAP, lettre
d'intention...)**

AccueilRecherche@chu-grenoble.fr

Tel : 04 76 76 74 09

Traitement des demandes

CONSEIL MÉTHODOLOGIQUE :

toutes les 2 semaines avec TOUS les méthodologistes

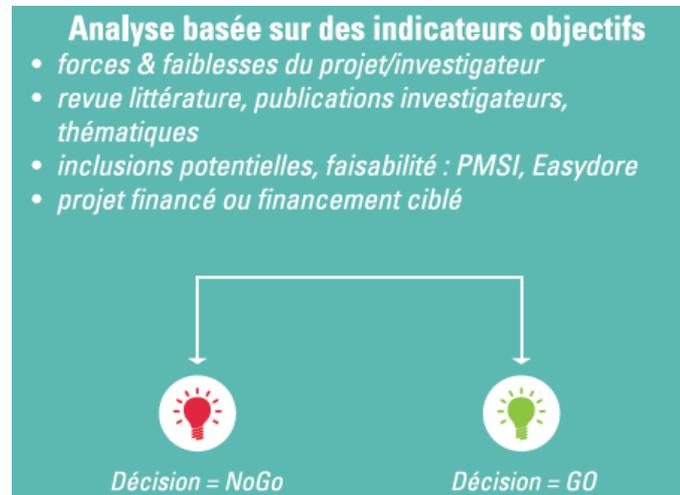
Organisation et gestion par la cellule accueil

Transmission en amont des fiches d'évaluation des projets

→ Attribution d'un méthodologiste

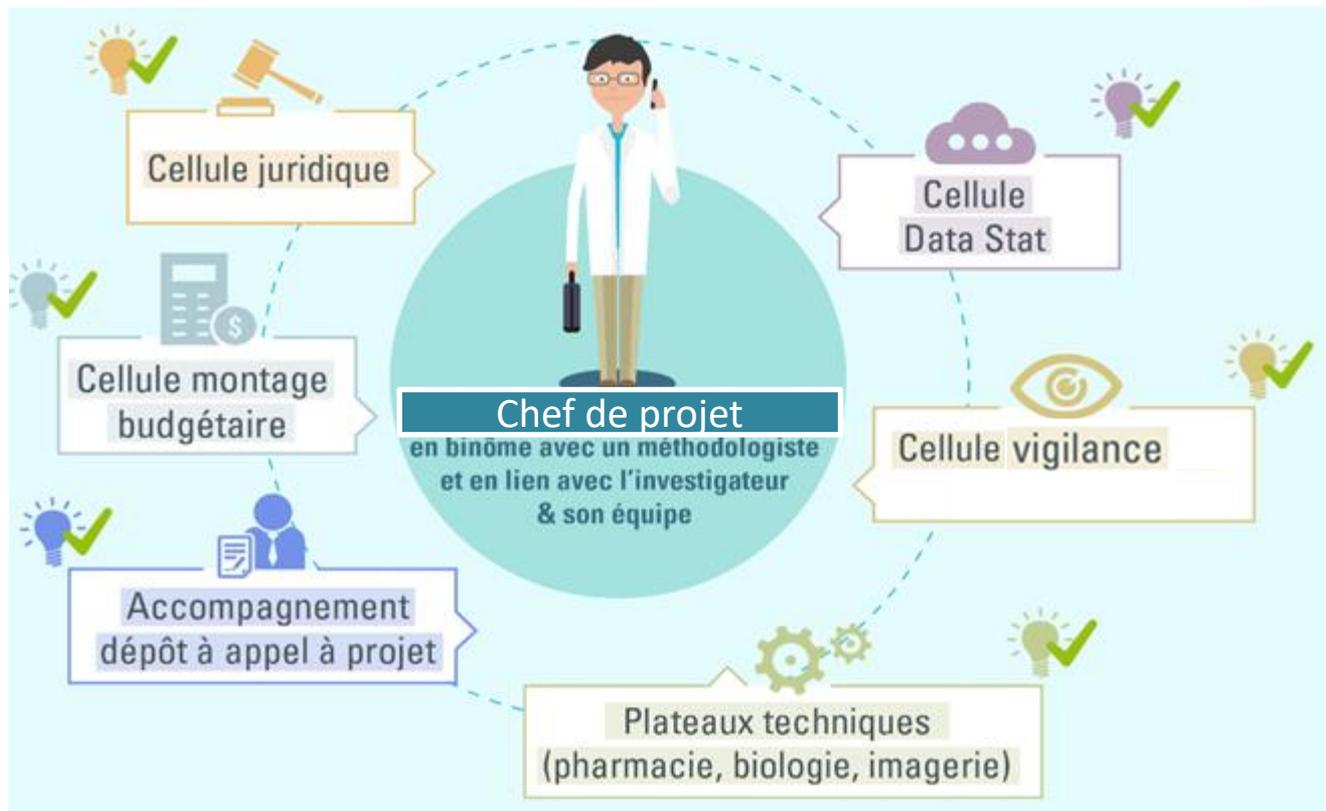
Le méthodologiste rencontre l'IP / 1^{ère} prise de contact,
approfondissement projet

Présentation du projet au conseil méthodologique

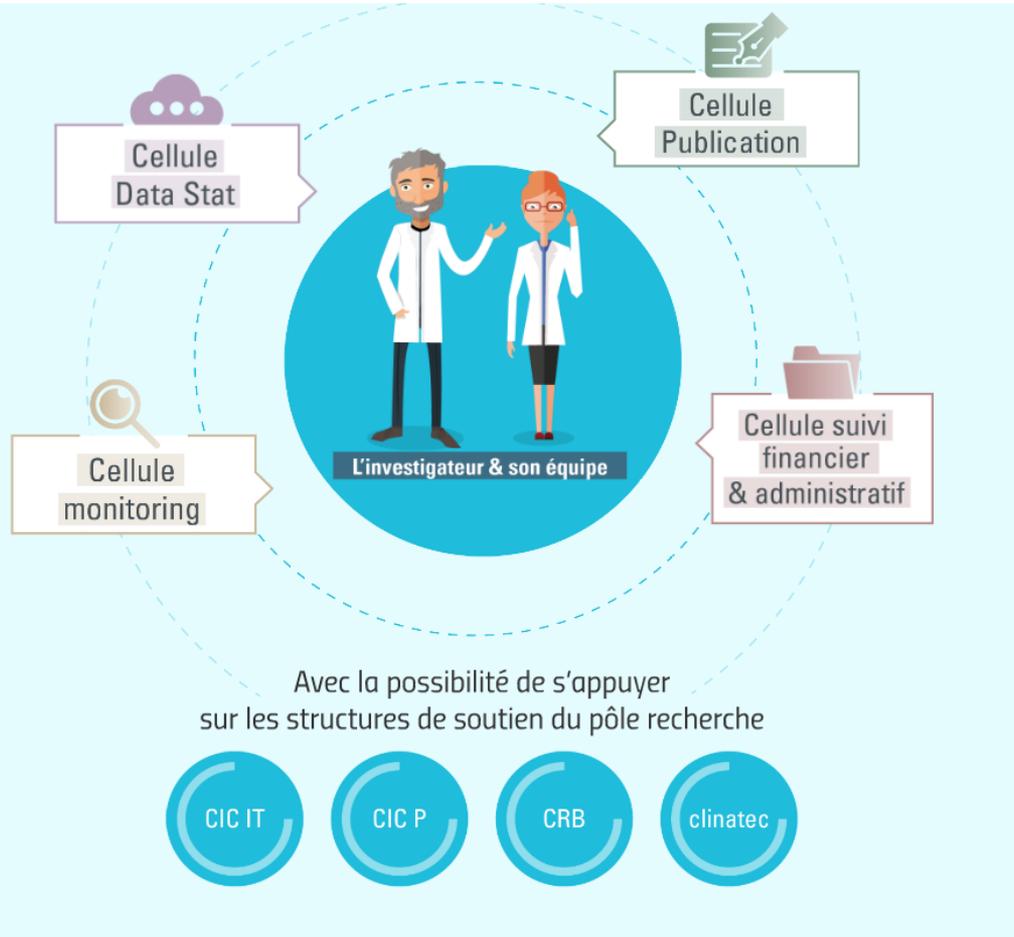


→ Attribution d'un chef de projet qui va participer au montage du projet, dépôts réglementaires, mise en place, suivi et clôture

Montage du projet



Mise en œuvre du projet



Suivi par le chef de projet

Si besoin :

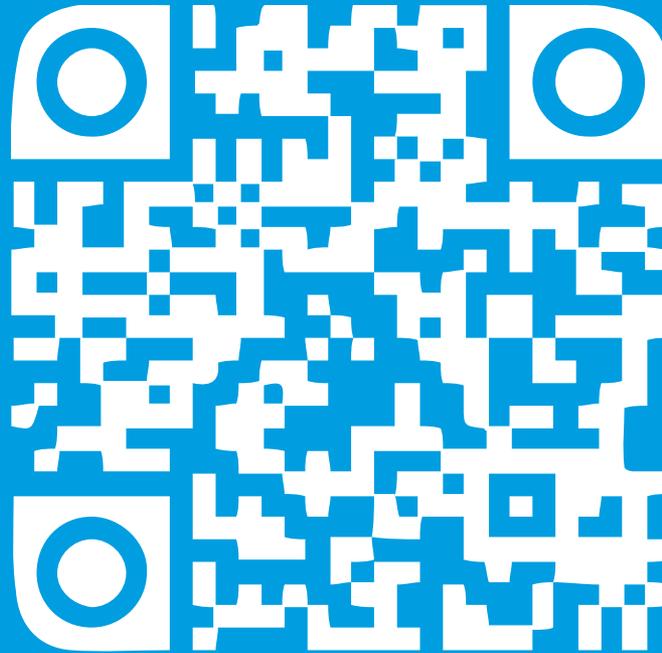
+ plateaux techniques :
pharmacie, biologie,
imagerie

+ Cellule juridique

Contacts

Contacts

- Un projet ?
 - AccueilRecherche@chu-grenoble.fr
- Une question sur les Bonnes Pratiques Cliniques ?
 - CDucki@chu-grenoble.fr
- Une question sur la vigilance dans les essais cliniques ?
 - MGavard@chu-grenoble.fr



www.chu-grenoble.fr



04 76 76 75 75

CHU Grenoble Alpes, Bd de la Chantourne, 38700 La Tronche