

# Cadres réglementaires des essais cliniques

Dr C Brefel-Courbon

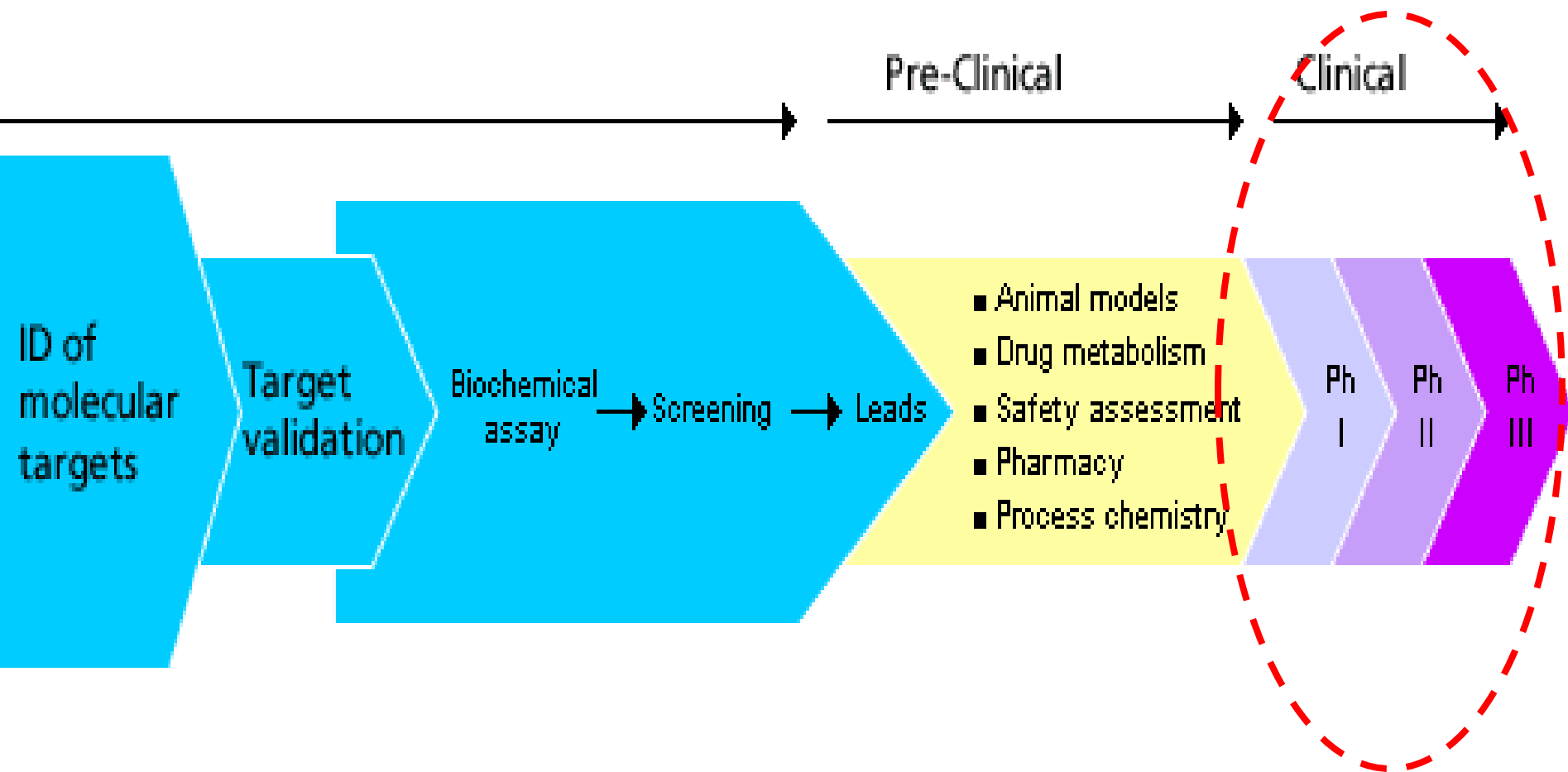
Santé

1



Discovery (3-5 years)

Development (5-10 years)



**1. Principes méthodologiques**

**2. Cadre réglementaire des essais cliniques**

**3. Phases I, II et III**

# CADRE RÉGLEMENTAIRE DES ESSAIS CLINIQUES



Dr Josef Mengele

## Références internationales

### ■ Code de Nuremberg (1947) :

Texte fondateur élaboré à la suite du procès des criminels nazis, définissant pour la première fois le cadre des expérimentations admissibles chez l'homme



## Références internationales

- Déclaration d'Helsinki (1964) : Principes éthiques sur la recherche médicale impliquant des êtres humains

### World Medical Association Declaration of Helsinki

Ethical Principles for Medical Research  
Involving Human Subjects

October 2008

#### La déclaration d'Helsinki

- ❖ « Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet. »
- ❖ Obtenir le consentement par écrit
- ❖ Prudence si le participant est en situation de dépendance vis-à-vis du chercheur
- ❖ Recourir au placebo avec parcimonie
- ❖ Les participants bénéficient de la recherche



# Références internationales



**Le texte des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) définit le rôle et les responsabilités des différents intervenants**

- **International Conference on Harmonisation**  
(ICH6 1er Mai 1996)
  - Regroupe les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique
  - Fixe le cadre international sur la marche à suivre pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques
  - Édite des recommandations pour la conduite des essais cliniques afin d'en assurer la qualité et la fiabilité scientifique

# Références européennes (Vote du Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne)

## ■ Directive européenne 2001

L 121/34

FR

Journal officiel des Communautés européennes

1.5.2001

DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL  
du 4 avril 2001

concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

## ■ Directive européenne 2005

9.4.2005

FR

Journal officiel de l'Union européenne

L 91/13

DIRECTIVE 2005/28/CE DE LA COMMISSION  
du 8 avril 2005

fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments

## ■ Loi Jardé 2012

LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012  
relative aux recherches impliquant la personne humaine (1)

NOR : SASX0901817L

# Loi Jardé (2012)

## Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)

Le décret a été publié le 17 novembre 2016 au Journal Officiel.  
**Il est entré en application le 18 novembre 2016.**

### ➤ 3 régimes de recherche:

- **Categorie 1 : Recherche Interventionnelle (RI)** qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle
- **Categorie 2 : Recherche Interventionnelle à Risques et des Contraintes Minimes (RIRM)** qui ne porte pas sur des médicaments
- **Categorie 3 : Recherche Non Interventionnelle (RNI)** qui regroupe les recherches pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

## 3 régimes de recherche :

- **Une categorie 1 (RI) : évaluation de l'effet d'un médicament AINS dans la lombalgie chronique**
- **Une categorie 2 (RICM) : évaluation de l'effet de l'activité physique dans la lombalgie aigue**
- **Une categorie 3 (RNI) : Evaluation des troubles du sommeil engendrés par la douleur chez des lombalgiques chroniques à l'aide d'un autoquestionnaire du sommeil**



## **Pas de définition du risque minime, mais une liste (Arrêté du 3 mai 2017)**

**Le caractère minime des risques et contraintes liés à la réalisation de la ou des interventions 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 des éventuelles combinaisons de ces interventions.**

**Sont exclues de ces recherches celles qui portent sur un médicament à usage humain.**

### **La liste des interventions (arrêté du 3 mai 2017)**

- tirage au sort**
- Administration de produit ou acte de pratique habituelle ou de médicament conformément à l'AMM**
- prélèvement de sang (en fonction du poids et de l'âge)**
- prélèvement d'échantillons biologiques**
- recueil données physiologiques**
- soins infirmiers**
- techniques médicales (stimulation,...)**
- Psychothérapie et TCC**
- Autres interventions susceptibles d'être réalisées dans le cadre de recherches portant sur les produits cosmétiques (test solaire)**
- entretiens et questionnaires (modifiant la pratique)**

# LES GRANDS PRINCIPES

- Prérequis: la recherche doit se baser sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante
- Le risque encouru par les sujets ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté
- Les objectifs: étendre les connaissances scientifiques de l'être humain et les moyens d'améliorer sa condition
- 2 mentions spéciales:
  - Minimiser la douleur
  - Intérêt des sujets prime sur l'intérêt de la société

# ESSAI CLINIQUE

- 3 acteurs - Promoteur
- Investigateur
  - Sujet se prêtant à la recherche

2 autorités

- CPP
- ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

# ESSAI CLINIQUE

- 3 étapes:
- Avant
  - Pendant
  - Après

# Autorité compétente: ANSM



- Etablissement public à caractère administratif chargé de l'évaluation et de la vigilance d'un certain nombre de produits de santé, dont les médicaments
- Guichet unique au plan national pour tous les types de recherche portant sur le Médicament

## Avant la recherche:

L'ANSM doit donner son autorisation au promoteur avant le démarrage de toute essai clinique sur un médicament, considérant la sécurité des produits utilisés, les actes pratiqués, les modalités de surveillance des personnes (réponse en 60 jours)

## Pendant la recherche:

L'ANSM est informée régulièrement par le promoteur des aspects de vigilance des essais en cours

L'ANSM peut demander à tout moment au promoteur des informations complémentaires sur la recherche

# Comités de Protection des Personnes (CPP)

## Comités de protection des personnes

### Les coordonnées des 40 CPP



➤ Autorité régionale administrative indépendante dotée de la personnalité juridique rendant un avis obligatoire sur les conditions de validité d'une recherche biomédicale.

➤ **Composition:** 2 collèges

Collège 1 : médecins, pharmaciens, infirmiers, biostatisticien, épidémiologiste  
Collège 2 : juristes, psychologues, personnes qualifiées en matière éthique, travailleurs sociaux et représentants des associations de malades ou d'usagers du système de santé.

Pour garantir leur indépendance et la diversité de leurs compétences dans le domaine médical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques

**L'attribution d'un CPP** n'est pas fonction de la localisation territoriale de l'investigateur principal coordonnateur mais est tirée au sort

Les CPP sont agréés par le Ministre chargé de la santé pour une durée de 6 ans



# CPP

## ➤ Avant la recherche:

- **Examine le protocole** soumis par le promoteur notamment en ce qui concerne:
  - ✓ le caractère acceptable de la recherche au vu de son intérêt scientifique (bien-fondé, pertinence du projet de recherche, qualité méthodologique).
  - ✓ les dispositions prises pour minimiser les contraintes et les risques induits
  - ✓ l'information donnée à la personne en vue de l'obtention de son consentement éclairé
- **Donne son avis préalable** à la réalisation de la recherche (réponse en 45 jours)
- **Peut demander des modifications**
- **Un avis unique pour chaque pays** (investigateur principal)
- **Validité de l'avis** : 2 ans
- Si avis défavorable un seul autre CPP peut être saisi dans un délai d'un mois suivant l'émission de l'avis défavorable, via un nouveau tirage au sort
- **Pendant la recherche:** Le CPP est informé par le promoteur des événements indésirables survenant durant l'étude

# Loi Jardé (2012)

## ■ categorie 1 (RI)

- Avis CPP et autorisation de l' ANSM
- Consentement libre éclairé et écrit
- Sous la responsabilité d'un médecin investigateur

## ■ Categories 2 et 3 (RIRM et RNI)

- Avis CPP
- Notification à l'autorité compétente (Copie de l'avis et résumé de la recherche )
- Réalisation sous la surveillance d'une personne qualifiée (pas forcément médecin)
- Catégorie 2 : Consentement libre et éclairé « écrit ou oral »
- Catégorie 3 : pas de consentement mais droit d'opposition (déclaration de non opposition)

# Promoteur



- Personne physique ou morale responsable d'une recherche impliquant la personne humaine

**Inserm**



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Industriel : laboratoire pharmaceutique  
Institutionnel (INSERM, CHU, Ligue  
contre le cancer, associations...)

- En assurant la gestion et le financement.

# Promoteur

- **Avant l'étude:** responsable de tous les processus réglementaires indispensables au démarrage d'un essai : **exemple pour RI**
  - **Obtention avis favorable du CPP et autorisation de l'ANSM** Souscription **assurance** garantissant la responsabilité civile de tous les intervenants de l'étude et couvrant les éventuelles conséquences dommageables de la recherche.
  - **Déclaration essai auprès d'une base de données publique** informant patients, familles et public sur les essais en cours (Répertoire public des essais cliniques de médicaments, [clinicalTrial.gov](https://clinicaltrials.gov) NIH)
- **Pendant le déroulement de l'étude**
  - **Suivi du bon déroulement : Monitoring** avec l'aide d'un **Attaché de Recherche Clinique (ARC)**: Personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité (évaluation, sécurité)
  - **Soumission d'amendements** au CPP et ANSM
  - **Suivi de la vigilance de l'essai** (voir plus loin)
- **Après la fin de l'étude**
  - Aviser le CPP et l'ANSM dans un délai de 90 jours suivant la fin de l'essai clinique.
  - Fournir un rapport d'étude 1 an au maximum après la fin de l'essai

**Interlocuteur unique du CPP et de l'ANSM**

# Investigateur

« La ou les personnes qui surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs »



- justifiant d'une expérience et de connaissances scientifiques appropriées dans le domaine des soins et des investigations aux patients requis par l'essai clinique
- L'investigateur est responsable de l'essai clinique sur un site
- Un investigateur principal en cas d'essai multicentrique

**Odontologie- chirurgien dentiste ou médecin**

**Maïeutique- sage femme ou médecin**

**Catégorie 2 dans le domaine des soins infirmiers- infirmier ou médecin**

**Catégorie 2 sans modification de la prise en charge médicale + catégorie 3 : personne qualifiée**

# Investigateur

## Pendant la recherche



- o Dirige et surveille la réalisation de la recherche
- o Veille à ce que les conditions matérielles soient adaptées à l'essai
- o Responsable du **recrutement** des sujets (critères d'inclusion et d'exclusion)
- o **Délivre l'information et fait signer le consentement**
- o **Recueille les données** de l'étude et évalue les volontaires pendant la durée de l'essai (cahier d'observation)
- o Assure la **continuité des soins** et la prise en charge adaptée en cas d'évènements adverses
- o Notifie au promoteur **les évènements indésirables**

## Après la recherche

- o **Archive** les documents source (au moins 15 ans après la fin de l'étude)



# Le Consentement éclairé: un principe fondamental

Droit des patients de décider de leurs choix  
de comprendre les **Bénéfiques / Risques**  
de se déterminer **librement**

- Le consentement doit être :

Préalable

Libre

Éclairé

- **Information:** avant la réalisation d'une recherche biomédicale, la personne qui se prête à cette recherche reçoit un document écrit résumant les informations (Notice d'information) qui lui ont été communiquées concernant la recherche et dispose d'un **temps de réflexion** suffisant avant de prendre sa décision
- Formulaire de recueil du consentement: daté et signé par **cette personne** ainsi que par **l'investigateur** ou le médecin qui le représente, ayant délivré l'information en vue du recueil de ce consentement.
- Limites du consentement (urgence, enfant, déments, malades psychiatriques...)

# LA VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES

- **EVENEMENT 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 :**

toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental

# LA VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES

## ■ Événement indésirable ou Effet indésirable GRAVE

Tout événement ou effet indésirable qui

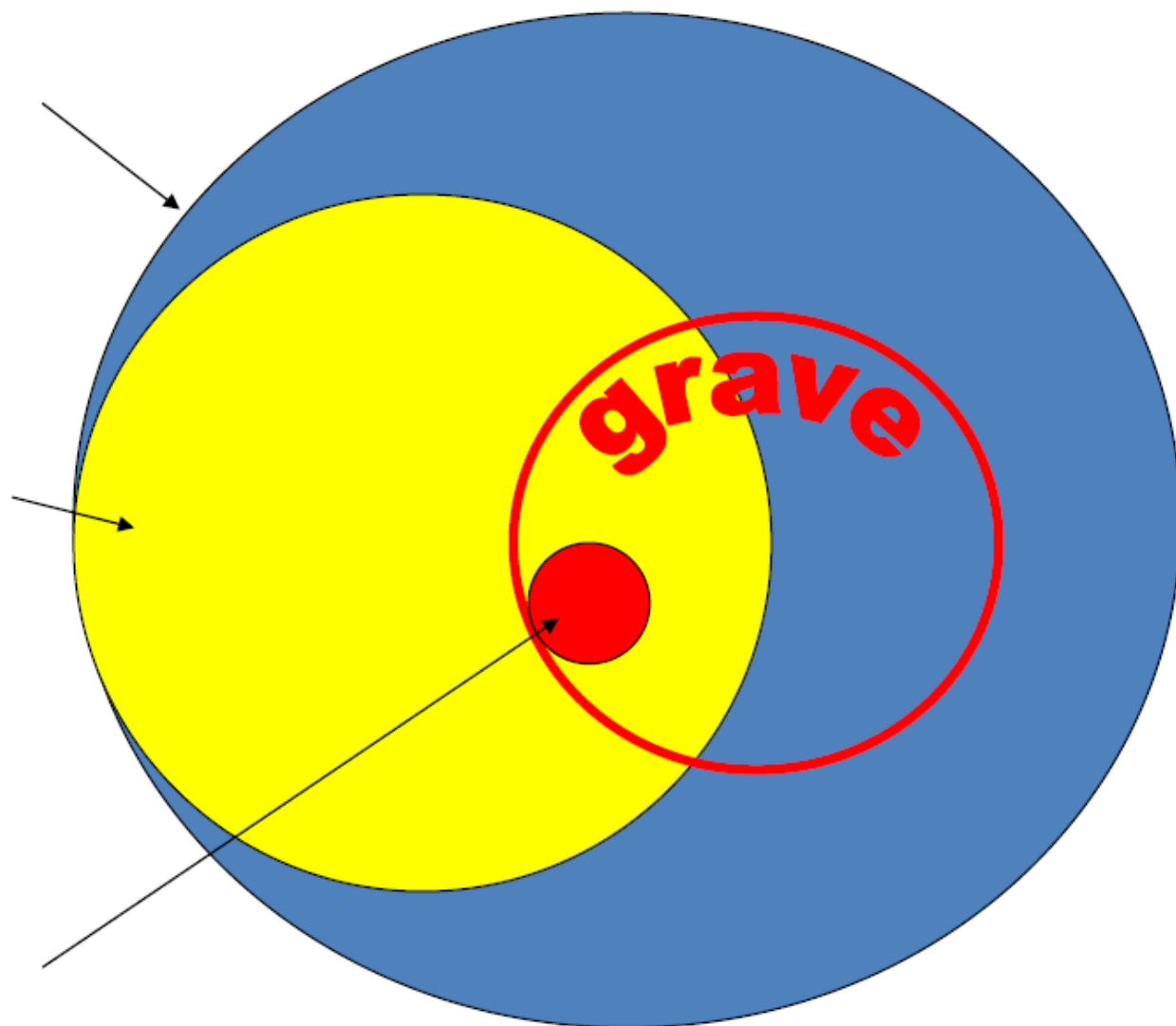
- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation (>24 h) ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,
- ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- ou toute autre manifestation jugée « grave » par l'investigateur
- et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

**EIGI / SUSAR (Effet indésirable grave et inattendu /  
suspected unexpected serious adverse reaction)**

Événements  
indésirables

Effets  
indésirables

Suspensions  
d'effets  
indésirables  
graves  
inattendus



# Vigilance : Un effet « Rennes » concernant les phases 1

## Le fait nouveau

*« lorsqu'un effet indésirable grave inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. »*

## Definition du 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. »*

# Volontaires sains (VS) : spécificités

- Art R1123-62 **Mesures urgentes de sécurité**

Dans RIPH avec 1ère administration/utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé chez VS:

En cas de **Fait nouveau**, le promoteur :

- **suspend** l'administration ou l'utilisation du produit expérimental chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives ,
- prend les **mesures de sécurité** appropriées,
- **informe sans délai** ANSM+CPP+ARS

(cf Circulaire DGS/PP1/2016/61  
du 01/03/2016)

```
graph TD; A[Suspension de la recherche...] -.-> B["... jusqu'à démonstration de l'absence de danger"]; B -.-> C["Reprise de la recherche après avoir informé les VS et obtenu à nouveau leur consentement avant toute nouvelle administration du produit à l'étude."];
```

Suspension de la recherche...

... jusqu'à démonstration de l'absence de danger

Reprise de la recherche après avoir informé les VS et obtenu à nouveau leur consentement avant toute nouvelle administration du produit à l'étude.



Évènement indésirable grave

Non lié à la recherche

Gardés dans une  
base de données  
chez le  
promoteur

Effet indésirable grave

Evaluation caractère attendu selon  
•RCP ou brochure investigateur

Promoteur

Effet indésirable **grave attendu**

**EIGI** = SUSAR

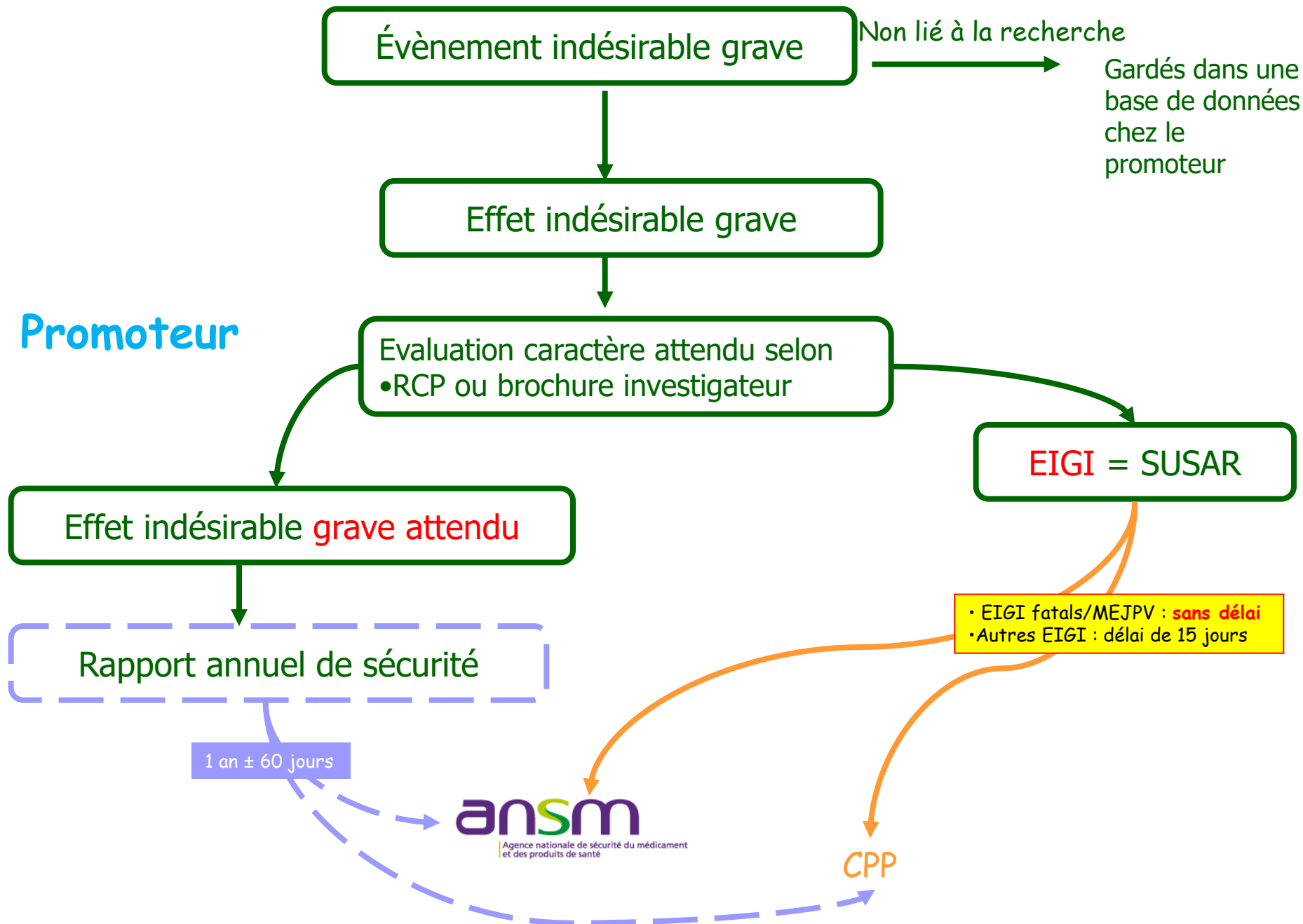
- EIGI fatals/MEJPV : **sans délai**
- Autres EIGI : délai de 15 jours

Rapport annuel de sécurité

1 an ± 60 jours

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

CPP



## o Fichier National des volontaires sains

- ✓ Permet de s'assurer avant de recruter un volontaire qu'il ne participe pas simultanément à une autre étude ou qu'il n'est pas en période d'exclusion
- ✓ Que le montant total des indemnités perçues ou à prévoir sur une période de 12 mois consécutifs n'excède pas le maximum autorisé

## o Indemnisation financière

- ✓ Possible pour tous les sujets qui participent à des essais médicamenteux
- ✓ Montant maximal par sujet: **4500€/an**

# Sanctions

- o Pas de consentement signé:  
45 000 € d'amende  
3 ans d'emprisonnement (investigateur).
- o Pas de demande d'avis au CPP:  
15 000 € d'amende  
1 an d'emprisonnement (promoteur).

# EN PRATIQUE

- La loi est conçue pour protéger les volontaires sains et malades qui participent à la recherche
- Dans le respect de l'harmonisation Européenne
- Formation des investigateurs pour remplir leur rôle de façon optimale