



QUESTIONS / RÉPONSES

**Webinaire : les activités de
recherche**

➤ **20 Avril 2023**

SOMMAIRE

1. QUESTIONS SUR LES INTERVENANTS DANS UNE RECHERCHE	4
• <i>Question 1 : Une association de médecin peut-elle être promoteur ? Si cette association peut être promoteur, quelles sont les conditions à respecter ?.....</i> 4 • <i>Question 2 : Quel est le statut des médecins juniors dans un essai clinique (information participant, signature consentement, prescription médicament, déclaration SAE, suivi clinique du participant, ...) ?</i> 4 • <i>Question 3 : Durée de validité des CVs et attestation BPC/GCP : faut-il redemander des CVs actualisés en cours d'essai et si oui à quel rythme ? Idem pour les attestations?</i> 5 • <i>Question 4 : Application des BPC Françaises de 2006 par rapport au ICH E6 R2 et norme BPC DM. 6</i> • <i>Question 5 : La responsabilité juridique (partagé) de l'investigateur et du promoteur dans les essais cliniques. Qui est responsable en cas de déviation / Inclusion à tort / EIG / EIGI ?</i> 6	
2. QUESTIONS RELATIVES AUX PARTICIPANTS A UNE RECHERCHE, INCLUSION EN URGENCE, CONSENTEMENT, TRAITEMENT DES DONNEES.....	7
• <i>Question 6 : Les personnes qui utilisent une identité d'emprunt (notamment les légionnaires) peuvent-ils participer à une recherche ?.....</i> 7 • <i>Question 7 : Pour les patients en situation d'urgence ne pouvant pas donner leur consentement pour participer à la recherche. Dans la mesure où nous avons le consentement de la personne de confiance/proche pour participer à la recherche et que le patient ensuite refuse de poursuivre la recherche, peut-on utiliser les données recueillies avant son refus de poursuivre l'étude ? le patient peut-il refuser l'utilisation de ces données ?.....</i> 7 • <i>Question 8 : Grossesse chez la partenaire d'une personne participant à un essai : si on souhaite recueillir les données de la grossesse et de l'issue de la grossesse, il faut informer la femme enceinte et obtenir son consentement. L'information doit-elle être écrite ou peut-elle être uniquement orale ? Le consentement doit-il être écrit ou seulement oral ?</i> 8 • <i>Question 9 : Un patient inclus en situation d'urgence et nous avons un refus de signature du consentement de poursuite d'un proche/personne confiance.</i> 8 • <i>Question 10 : Pour les essais en réa avec des inclusions en situation d'urgence, doit on prévoir un document " d'information et de non-opposition» à transmettre aux proches ou une information de la part de l'investigateur dans le dossier médicale suffit ?.....</i> 9 • <i>Question 11 : Un patient mineur inclus dans un essai avec seulement la signature d'un seul parent :</i> 9 • <i>Question 12 : Un consentement vérifié lors d'un premier monitoring et l'information sur les modalités d'information et d'obtention du cst est mentionnée dans le dossier médical puis lors de</i>	

plusieurs monitorings plus tard on constate que le cst a été perdu dans le service. Peut-on utiliser les données récoltées pour l'analyse finale ?..... 10

- *Question 13 : Le consentement d'urgence : comment l'encadrer et nécessité de se conformer aux exigences CNIL par exemple ? 10*

- *Question 14 : Quelle est la démarche réglementaire relative à la création d'une base de donnée anonymisée en interne, non partagée sur intranet, dans le but d'améliorer les soins/ pratiques courantes dans un premier temps et faire de la recherche clinique dans un second temps ? (Accord de la CNIL, conformité à la méthodologie de référence, information individuelle des patients (consentement écrit OU recueil de non opposition) ? (Recueil prospectif et rétrospectif des données patients sur dossier)..... 11*

- *Question 15 : Un patient inclus en situation d'urgence puis qui décède sans avoir signé un cst de poursuite et nous n'avons pas réussi à avoir le cst ou la non-opposition d'un proche/personne confiance..... 11*

- *Question 16 : Envoi par email (boite professionnelle) d'un identifiant pseudonymisé, par exemple pour demander à un investigateur s'il est venu à sa visite protocolée, est-ce conforme au RGPD ? 12*

3. QUESTIONS RELATIVES A L'UTILISATION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES DANS LA RECHERCHE 13

- *Question 17 : Sous quelles conditions peut-on prélever du sang de cordon (sachant que celui-ci est un « déchet biologique ») ? Le consentement de la mère uniquement ? le consentement des 2 parents ? 13*

- *Question 18: Pour la réutilisation secondaire des données de santé patients dans le cadre de la recherche (utilisation des résultats des examens bio ou imagerie réalisés en routine), peut-on insérer un texte dans les comptes rendus des patients (CR hospi, bilan bio, CR examens..) pour les informer de l'utilisation secondaire de leurs données santé, anonymisées, et de leur droit d'opposition ou doit on faire une information orale individuelle en remettant une note d'information-non opposition spécifique à cette réutilisation ?..... 13*

- *Question 19 : Un essai clinique, promoteur italien, 4 centres hors EU, aucun centre en EU avec tubes centralisés et analysés en France doit il être déclaré à un CPP en France et une déclaration à une agence d'un état membre en Europe est-elle nécessaire ?..... 14*

- *Question 20 : Note d'information : faut-il lister tous les laboratoires destinataires (nom, lieu ...) des échantillons biologiques ? 14*

- *Question 21: Utilisation de prélèvements stockés dans une bio banque, pour lesquels les participants ont donné un accord "général", sans précision de la destination des prélèvements ou est-ce que si la finalité de l'utilisation ultérieure a été définie et qu'on la respecte, cela suffit ? . 14*

- *Question 22 : Pour les échantillons anciens toujours conservés et pour lesquels on ne posait pas à l'époque la question aux participants pour l'utilisation ultérieure, peut-on les utiliser comme ça ou faut-il revenir vers eux ? 15*

- *Question 23 : Destruction des échantillons conservés : faut-il les détruire à la fin de l'archivage des documents essentiels et de la base de données clinique ? 15*

4. AUTRES QUESTIONS 15

- *Question 24 : Information des directeurs : Il ne nous semble pas qu'il y ait des consignes dans les directives médicaments et DM sur l'information des structures dans lesquelles se déroulent les recherches. Dans ce cas il faut suivre le code de la santé publique ? 15*
- *Entretien en sciences sociales : essai médicament avec plusieurs entretiens pendant la recherche qui peuvent se dérouler en visio entre le chercheur en sciences sociales et le participant – (il s'agit d'une seule et même étude)..... 16*
- *Fourniture des médicaments expérimentaux par le promoteur pour un essai clinique RE MED 16*
- *Comparaison entre la loi Jardé et le nouveau Règlement européen sur les médicaments, pour savoir ce qui concrètement change dans notre quotidien de travail 17*

Les réponses aux questions développées dans le cadre de ce support ne constituent pas une consultation juridique, mais sont destinées à illustrer une information sur divers sujets réglementaires.

1. QUESTIONS SUR LES INTERVENANTS DANS UNE RECHERCHE

- *Question 1 : Une association de médecin peut-elle être promoteur ? Si cette association peut être promoteur, quelles sont les conditions à respecter ?*

Le promoteur est conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, une personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Le promoteur ou son représentant légal est établi dans la Communauté européenne.

Il n'y a pas de forme juridique imposée par les textes pour avoir la qualité de promoteur. Une association peut donc être promoteur. Il n'y a pas non plus de conditions liées à la forme associative ou plus généralement à la forme sociale du promoteur. Ainsi, quelle que soit la forme sociale ou juridique du promoteur (association, fondation, société commerciale, personne physique...), celui-ci est soumis aux obligations imposées par les textes, comme par exemple l'assurance.

- *Question 2 : Quel est le statut des médecins juniors dans un essai clinique (information participant, signature consentement, prescription médicament, déclaration SAE, suivi clinique du participant, ...) ?*

Les textes applicables en matière de recherche (qu'il s'agisse du Règlement essai clinique de médicament (REC), du Règlement sur les dispositifs médicaux (RDM), ou des textes sur les RIPH), font référence à un investigateur médecins ou dont la profession donne droit dans le droit national à être investigateur.

Par exemple Article 62.6 du RDM « *L'investigateur est une **personne dont la profession donne le droit, dans l'État membre concerné, de jouer le rôle d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires** dans le domaine des soins dispensés aux patients. Toute autre **personne participant à la conduite d'une investigation clinique a le niveau d'études, la formation ou l'expérience appropriés dans la discipline médicale concernée** et pour ce qui est de la méthodologie de recherche clinique pour accomplir les tâches qui lui incombent.*

Article 49 du REC « *L'investigateur est **docteur en médecine selon la définition du droit national, ou une personne dont la profession donne droit, dans l'État membre concerné, à exercer l'activité d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires** dans le domaine des soins dispensés aux patients. Toute **personne participant à la conduite d'un essai a le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriés** pour accomplir les tâches qui lui incombent. Selon le CSP, l'investigateur est médecin ou personne qualifiée.* ».

Aux termes de l'article L.1121-3 du CSP, les recherches ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ou d'une personne dite qualifiée (en fonction du domaine de soins concerné).

Le médecin junior est un médecin en formation (non autonome comme les internes).

Le statut de docteur junior implique deux types d'actes :

- *Les actes en autonomie supervisée : actes réalisés par le junior seul et dont la nature, le nombre et nature, le nombre et les conditions de réalisation font l'objet d'une concertation avec le praticien responsable (par rapport à un référentiel fixé par l'Arrêté du 16 janvier 2020 relatif au référentiel de mises en situation et aux étapes du parcours permettant au docteur junior d'acquérir progressivement une pratique professionnelle autonome pris en application de l'article R. 6153-1-2 du code de la santé publique).*
- *Les actes non réalisés en autonomie supervisée : actes réalisés dans les conditions des actes effectués par les internes.*

Le docteur junior exerce ses fonctions par délégation et sous la responsabilité du praticien dont il relève.

Il ne peut donc a priori être médecin investigateur et procéder aux inclusions. En revanche, il pourrait faire partie de l'équipe d'investigation (délégation de tâche). A cet égard, le référentiel suscité vise au titre de l'« 6. Exercice professionnel : – participation à une activité de recherche ; ».

- **Question 3 : Durée de validité des CVs et attestation BPC/GCP : faut-il redemander des CVs actualisés en cours d'essai et si oui à quel rythme ? Idem pour les attestations?**

Le REC exige la description des qualifications des investigateurs présentée sous la forme **d'un curriculum vitae à jour** accompagné de tout autre document utile. Doivent en outre être indiquées toute **formation préalable aux principes des bonnes pratiques cliniques** ainsi que toute expérience acquise en travaillant dans le domaine des essais cliniques et des soins aux patients.

Le RDM exige aussi l'adéquation des compétences de l'équipe d'investigateurs avec l'investigation clinique. Comme pour le REC, l'ANSM, dans l'avis à promoteur, exige la fourniture de CV.

Les CV fournis au titre du RDM ou du REC doivent être à jour et sous format européen disponible sur Eudralex vol.10.

Durée de validité des BPC :

En France, dans le cadre du dossier de demande d'essai clinique de médicament, il résulte du document élaboré par la **DGS/Ministère** : « Documents attendus en France concernant la partie II de dossiers de demande d'évaluation d'essais cliniques de médicament » :

« Les CV des investigateurs principaux sont fournis en utilisant le modèle de CV type élaboré par le CTEG. Ils sont complétés en français ou en anglais, signés, actualisés et de toute façon datés de moins de 1 an. Ils mentionnent une formation aux BPC de moins de 3 ans. ».

Les CPP l'exigent aussi alors même que le modèle de CV européen ne mentionne pas une durée de validité de 3 ans.

https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-07/investigator_cvtemplate_en_0.docx

- **Question 4 : Application des BPC Françaises de 2006 par rapport au ICH E6 R2 et norme BPC DM.**

Pour une étude relevant du règlement Européen médicament, s'agissant d'un règlement Européen, y-a-t-il obligation d'appliquer les ICH E6 R2 ? Pour les études relevant du RE DM, il semblerait qu'il soit faire référence dans ce règlement à l'obligation de la norme 14-155 BPC DM alors qu'une norme n'est normalement pas opposable. Qu'en est-il ?

Rappel : ce qui est obligatoire et contraignant ce sont les textes législatifs. La 1^{ère} démarche éthique est de respecter la réglementation. En l'occurrence, les BPC ont acquis une force contraignante dans la mesure où elles sont visées par des textes à valeur législative.

Sur la portée et la force contraignante de ces normes :

Essai clinique de médicament :

Article 47 du REC : « le promoteur et l'investigateur, lors de l'élaboration du protocole et de l'application du présent règlement et du protocole, tiennent également dûment compte des normes de qualité et des lignes directrices de la ICH en matière de bonnes pratiques cliniques ».

Investigation clinique :

Considérant 64 du RDM « **Les dispositions régissant les investigations cliniques devraient être conformes aux lignes directrices internationales bien établies dans ce domaine, telles que la norme internationale ISO 14155 :2011 sur les bonnes pratiques cliniques en matière d'investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains, (...)** ».

Sur la base de cette disposition du RDM, **l'ANSM demande au promoteur d'indiquer dans le protocole si la norme ISO 14155 est appliquée. A défaut d'appliquer la norme, le promoteur doit le justifier.**

La norme n'est pourtant pas encore harmonisée, mais elle est ainsi considérée comme d'application quasi obligatoire.

Elle est visée au guide MDCG 2020-13 relatif à l'évaluation clinique des évaluations cliniques par les organismes notifiés.

Ce n'est pas tant une question de choix.

En outre, ces BPC ne s'opposent pas : les BPC de l'ANSM sont anciennes et n'ont pas été revues, contrairement aux BPC ICH ou ISO 14155 qui plus récentes.

Cela étant, demeurez attentifs aux termes employés dans les normes. Si la notion est visée et définie dans les Règlements, il faut se référer uniquement aux termes employés par les Règlements.

- **Question 5 : La responsabilité juridique (partagé) de l'investigateur et du promoteur dans les essais cliniques. Qui est responsable en cas de déviation / Inclusion à tort / EIG / EIGI ?**

Celui qui est responsable de la conformité de la recherche à la réglementation et de sa mise en œuvre est le promoteur (responsabilité civile et pénale). Le promoteur accepte de prendre la responsabilité,

d'assumer la responsabilité de la recherche clinique. Il est responsable de l'ensemble des actes réalisés dans le cadre de la recherche.

En cas de dommage subi par un participant, ce dernier sera indemnisé (si les conditions sont remplies) à charge pour le promoteur de se retourner le cas échéant contre l'auteur de la faute à l'origine du préjudice subi par le participant.

L'investigateur (centre investigateur) est responsable de la surveillance et de la mise en œuvre conforme au protocole. S'il est à l'origine d'une déviation du protocole (déviation qui doit être déclarée aux autorités), sa responsabilité pourra être engagée (responsabilité contractuelle vis-à-vis du promoteur, responsabilité pénale possible aussi). Pour rappel, la responsabilité pénale est une responsabilité individuelle (pas de responsabilité du promoteur, pas de prise en charge par une assurance de responsabilité professionnelle) pour un fait constitutif d'une infraction.

Pour mémoire, le promoteur est responsable de traitement et à ce titre peut aussi voir sa responsabilité engagée et notamment au pénal (le code pénal contient un chapitre dédié « aux atteintes aux systèmes de traitement automatisé de données (Articles 323-1 à 323-8) »). Le centre investigateur est sous-traitant.

2. QUESTIONS RELATIVES AUX PARTICIPANTS A UNE RECHERCHE, INCLUSION EN URGENCE, CONSENTEMENT, TRAITEMENT DES DONNEES

- *Question 6 : Les personnes qui utilisent une identité d'emprunt (notamment les légionnaires) peuvent-ils participer à une recherche ?*

Il n'y a pas de règle spécifique. L'identité (d'emprunt ou non) n'empêche pas de participer à une recherche. En revanche, la personne doit disposer d'une couverture sociale et son identité doit permettre de remonter à la personne. Le n° de matricule sera utilisé pour identifier les participants et sera pseudonymisé dans le cadre de la recherche.

- *Question 7 : Pour les patients en situation d'urgence ne pouvant pas donner leur consentement pour participer à la recherche. Dans la mesure où nous avons le consentement de la personne de confiance/proche pour participer à la recherche et que le patient ensuite refuse de poursuivre la recherche, peut-on utiliser les données recueillies avant son refus de poursuivre l'étude ? le patient peut-il refuser l'utilisation de ces données ?*

Mêmes règles pour les RIPH, les investigations cliniques (RDM) ou les essais cliniques de médicament (REC) : le protocole peut prévoir que les personnes sont incluses en situation d'urgence sans recueil de leur consentement, et que le consentement du représentant légal sera recueilli, sauf dérogation acceptée par le CPP qui valide l'absence de consentement (en cas d'urgence vitale).

En droit national, et dans cette situation, le représentant légal est désigné par l'article L.1122-1-3 du CSP qui prévoit le consentement des membres de la famille ou de la personne de confiance, si présents.

Pour poursuivre la recherche, il faut informer la personne ou la représentant légal et obtenir le cas échéant le consentement. En cas de refus de poursuivre la recherche, le participant ou le représentant légal est informé de son droit de s'opposer à l'utilisation des données recueillies.

Ainsi, l'intéressé ou la représentant légal peuvent s'opposer à l'utilisation des données déjà collectées. Elles doivent expressément indiquer qu'elles s'opposent à l'utilisation des données recueillies.

Article L.1122-1-3 du CSP

*« En cas de recherches impliquant la personne humaine à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, lorsqu'il est requis, **le protocole** présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 **peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance** mentionnée à l'article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l'article L. 1122-1-1, s'ils sont présents.*

*Le protocole peut prévoir une **dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate** qui est appréciée par ce comité.*

L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

Ils **peuvent également s'opposer à l'utilisation des données** concernant la personne dans le cadre de cette recherche. »

- **Question 8 : Grossesse chez la partenaire d'une personne participant à un essai : si on souhaite recueillir les données de la grossesse et de l'issue de la grossesse, il faut informer la femme enceinte et obtenir son consentement. L'information doit-elle être écrite ou peut-elle être uniquement orale ? Le consentement doit-il être écrit ou seulement oral ?**

Si la participation du volontaire a une incidence sur la grossesse de sa partenaire (*i.e par exemple médicament tératogène*), le participant doit en être informé. Toutefois, le femme enceinte ne participe pas à la recherche. Dans la mesure où il est nécessaire de collecter des données sur sa santé, il faut baser cette collecte sur le consentement de la personne. Sur la forme, il faut informer la personne de la finalité et des modalités de cette collecte. L'information et le consentement sous forme écrite permettra de se ménager une preuve de cette information et de ce consentement.

- **Question 9 : Un patient inclus en situation d'urgence et nous avons un refus de signature du consentement de poursuite d'un proche/personne confiance.**

a - Peut-on consulter le dossier patient jusqu'à la date du refus?

b - Peut-on utiliser les données récoltées jusqu'à la date du refus?

La consultation du dossier patient jusqu'à ce que le consentement pour poursuivre la recherche soit recueilli est possible. Les données récoltées avant le refus peuvent être utilisées sauf opposition du représentant légal ou de l'intéressé, droit dont ils doivent être informés.

Article 68 du REC par exemple : « 3. Si le participant ou, le cas échéant, son représentant légal ne donne pas son consentement, il est informé de son droit de s'opposer à l'utilisation des données recueillies dans le cadre de l'investigation clinique. »

- **Question 10 : Pour les essais en réa avec des inclusions en situation d'urgence, doit-on prévoir un document " d'information et de non-opposition » à transmettre aux proches ou une information de la part de l'investigateur dans le dossier médicale suffit ?**

Il s'agit d'une **information individuelle** du participant ou du représentant légal dans les conditions de délivrance de l'information. Dès lors, oui il faut une information **par écrit et mise à la disposition de la personne informée** (disposition qu'on retrouve aussi bien dans le RDM, le REC, ou à l'article L.1122-1-3 du CSP).

- **Question 11 : Un patient mineur inclus dans un essai avec seulement la signature d'un seul parent :**

a - le promoteur demande à l'IV de faire le nécessaire pour récupérer rapidement le cst du second parent et la patient mineur poursuit l'essai (sauf si le second parent refuse la signature)?

b - le promoteur demande l'arrêt de participation de l'essai du patient jusqu'à l'obtention du cst du second parent?

c- peut-on utiliser les données jusqu'à la date de fin d'étude prématuré si le cst du second parent n'a pas été obtenue (situation a) ou de la décision de sortie du promoteur (situation b) ?

Le ou les représentant légaux d'un mineur est en France les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale.

Principe = il faut le consentement des deux titulaires de l'exercice de l'autorité parentale

Exception possible en matière de RIPH : consentement d'un seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent si :

- La recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales ;
- Le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ;
- L'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

Si vous n'êtes pas dans la situation où un seul consentement suffit, il faut suspendre la recherche et obtenir le consentement de l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.

c- peut-on utiliser les données jusqu'à la date de fin d'étude prématuré si le cst du second parent n'a pas été obtenue (situation a) ou de la décision de sortie du promoteur (situation b)?

Principe : Les **deux titulaires de l'exercice de l'autorité parentale** sont destinataires de l'information et exercent les droits du mineur concerné par le traitement (Art. 70 LIL).

L'information peut être effectuée auprès d'un seul titulaire dans le cadre des RIPH 2 et 3, ou dans le cadre d'étude ou évaluation dans le domaine de la santé :

- s'il est impossible d'informer l'autre titulaire de l'autorité parentale ou
- s'il ne peut être consulté dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques de la recherche ou l'étude.

Remarque : Pour ces traitements, le mineur âgé de quinze ans ou plus peut s'opposer à ce que les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale aient accès aux données qui le concernent recueillies au cours de la recherche, de l'étude ou de l'évaluation. Le mineur reçoit alors l'information et exerce seul ses droits.

- ***Question 12 : Un consentement vérifié lors d'un premier monitoring et l'information sur les modalités d'information et d'obtention du cst est mentionnée dans le dossier médical puis lors de plusieurs monitorings plus tard on constate que le cst a été perdu dans le service. Peut-on utiliser les données récoltées pour l'analyse finale ?***

En cas de contrôle, il faut être en mesure de démontrer la disponibilité juridique des données et l'inclusion dans le respect de la réglementation.

Au vu de la traçabilité au dossier médical, il peut être envisagé de demander une copie de l'exemplaire du participant ou, à défaut, éventuellement, de lui refaire signer un consentement en traçant la perte du 1er consentement.

En tout état de cause, nous vous recommandons d'en informer le DPO pour suite à donner car il pourrait y avoir une potentielle violation de données. Il s'agit en outre d'une déviation au protocole à traiter comme telle.

- ***Question 13 : Le consentement d'urgence : comment l'encadrer et nécessité de se conformer aux exigences CNIL par exemple ?***

En matière de recherche : le recueil du consentement et les modalités de recueil, voir l'absence de consentement, sont prévus au protocole et ces dispositions sont validées par le CPP.

Il faut notamment prévoir de tracer le recueil du consentement le cas échéant pour poursuivre la participation à la recherche auprès du participant ou du représentant légal. L'information sur le droit de s'opposer à l'utilisation des données recueillies et l'exercice de ce droit d'opposition, doivent être tracés.

Quid de l'application des MR en l'absence de consentement comme le prévoient le REC et le RDM ? Les MR n'envisagent pas ce cas mais elles sont antérieures à ces Règlements. On peut considérer que si les Règlements sont respectés et que l'information sur le traitement est délivrée conformément aux MR, le respect des MR devrait pouvoir être justifié dans le cadre du PIA.

- *Question 14 : Quelle est la démarche réglementaire relative à la création d'une base de donnée anonymisée en interne, non partagée sur intranet, dans le but d'améliorer les soins/ pratiques courantes dans un premier temps et faire de la recherche clinique dans un second temps ? (Accord de la CNIL, conformité à la méthodologie de référence, information individuelle des patients (consentement écrit OU recueil de non opposition) ? (Recueil prospectif et rétrospectif des données patients sur dossier).*

ATTENTION à la revendication du caractère anonyme de la donnée personnelle : il faut pouvoir le démontrer !

- Si la donnée est anonymisée : le traitement de données ne sera pas soumis au RGPD/Loi informatique et Libertés. En revanche, le traitement d'anonymisation est un traitement de données à part entière qui nécessite que la personne en soit informée.
- Si donnée est pseudonymisée: le cadre juridique relatif au traitement des données personnelles s'applique.

ATTENTION aux finalités de la base initialement envisagées : si vous prévoyez de constituer la base de donnée pour des études sur des **données recueillies sur des patients dans le cadre de leur suivi thérapeutique par le personnel assurant ce suivi** et pour **l'usage exclusif de ce personnel** + traitement de ces données pour un **usage à des fins scientifiques** : il convient de s'inscrire dans le **cadre réglementaire de l'entrepôt de données de santé : référentiel EDS OU autorisation CNIL**

Rappel ! PAS DE RECUEIL PROSPECTIF DANS LE CADRE D'UN EDS
(nb : il n'y a pas de recueil prospectif à partir des dossiers patient)

- *Question 15 : Un patient inclus en situation d'urgence puis qui décède sans avoir signé un cst de poursuite et nous n'avons pas réussi à avoir le cst ou la non-opposition d'un proche/personne confiance*

a – Peut on consulter le dossier patient jusqu'à la date du DC?

b - Peut on utiliser les données récoltées jusqu'à la date du DC?

Principe :

Pour les inclusions en situation d'urgence, le consentement de l'intéressé ou du représentant légal (RIPH : membres de sa famille ou celui de la personne de confiance) est recueilli pour la poursuite de la recherche. S'il n'y pas de consentement, nous avons vu qu'il était prévu un droit du participant ou du représentant légal de s'opposer à l'utilisation des données.

En revanche, si la personne décède, le cadre réglementaire applicable doit être à notre sens celui de l'utilisation des données à des fins de recherche des personnes décédées. Il ne s'agit donc pas du même cadre juridique.

Rappel en matière de recherche : l'article L.1121-14 du CSP prévoit que « *Aucune recherche ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille* ».

L'article 86 de la Loi Informatique et Libertés (LIL) permet la réutilisation à des fins secondaires de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé, des informations d'une personne décédées sauf si elle s'y est opposée de son vivant, et par écrit.

L'article 85 de la LIL : directives anticipées - La personne peut de son vivant avoir rédigé des directives anticipées sur le sort de ses données personnelles de manière générale ou en particulier (dans ce cas c'est auprès du responsable de traitement que les directives sont enregistrées), et celles-ci peuvent envisager l'usage à des fins de recherche... toutefois ce droit n'est encore très peu voire quasi pas exercé.

La MR-004 prévoit ce cas : « *Les données de personnes décédées, sous réserve que le professionnel participant à la recherche ait connaissance du statut vital de la personne concernée et qu'elle ne s'y soit pas opposée de son vivant par écrit, peuvent faire l'objet d'un traitement à des fins de recherche.* ». Si ces dispositions sont respectées, le traitement des données peut s'inscrire dans le cadre de de la MR-004.

- **Question 16 : Envoi par email (boite professionnelle) d'un identifiant pseudonymisé, par exemple pour demander à un investigateur s'il est venu à sa visite protocolée, est-ce conforme au RGPD ?**

- Cas par exemple où l'on va recevoir ou transmettre un fichier PDF d'une notification d'EIG.

- Envoi par mail du courrier post-monitoring contenant des informations sur les participants du centre avec leur n° dans l'essai (ex : le consentement du participant FR098002 n'est pas conforme, merci d'y apporter les corrections)

- envoi d'un email pour demander si le participant FR098002 est venu à sa visite M24
etc ...

Ces demandes se font via notre mail professionnel (on peut se tromper de destinataire) et non via une plateforme sécurisée (où seules les personnes autorisées participant à la recherche auraient accès) ? Est-on conforme au RGPD si on envoie par email ?

Le RGPD ne va pas dans ce niveau de détail mais impose au responsable de traitement qu'il mette en œuvre les mesures techniques et organisationnelles assurant la confidentialité et la sécurité des données.

Les envois par mail doivent garantir la sécurité et la confidentialité des données.

A priori, dans un centre investigateur, les messageries sont internes et donc en réseau fermé et sécurisé. Toutefois, la CNIL recommande lors d'un envoi via un réseau :

- Chiffrer les pièces sensibles à transmettre.
- Utiliser un protocole garantissant la confidentialité et l'authentification du serveur destinataire pour les transferts de fichiers, par exemple SFTP ou HTTPS, en utilisant les versions les plus récentes des protocoles ;
- Assurer la confidentialité des secrets (ex. : clé de chiffrement, mot de passe) en les transmettant via un canal distinct des données protégées (ex. : envoi du fichier chiffré par e-mail et communication du mot de passe par téléphone ou SMS).

3. QUESTIONS RELATIVES A L'UTILISATION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES DANS LA RECHERCHE

- *Question 17 : Sous quelles conditions peut-on prélever du sang de cordon (sachant que celui-ci est un « déchet biologique ») ? Le consentement de la mère uniquement ? le consentement des 2 parents ?*

Art. 1241-1 du CSP: « Le prélèvement de cellules hématopoïétiques du sang de cordon et du sang placentaire ainsi que de cellules du cordon et du placenta ne peut être effectué qu'à des **finals scientifiques ou thérapeutiques**, en vue d'un don **anonyme et gratuit**, et à la condition que la **femme, durant sa grossesse, ait donné son consentement par écrit** au prélèvement et à l'utilisation de ces cellules, après avoir reçu **une information sur les finalités de cette utilisation**. Ce **consentement est révocable** sans forme et à tout moment tant que le **prélèvement n'est pas intervenu**. Par dérogation, le don peut être dédié à l'enfant né ou aux frères ou sœurs de cet enfant en cas de nécessité thérapeutique avérée et dûment justifiée lors du prélèvement ».

- ⇒ **Seul le consentement de la mère est recueilli** (car il ne s'agit pas d'un prélèvement attentatoire à l'intégrité physique de l'enfant à naître qui n'est juridiquement pas une personne).

- *Question 18 : Pour la réutilisation secondaire des données de santé patients dans le cadre de la recherche (utilisation des résultats des examens bio ou imagerie réalisés en routine), peut-on insérer un texte dans les comptes rendus des patients (CR hospi, bilan bio, CR examens..) pour les informer de l'utilisation secondaire de leurs données santé, anonymisées, et de leur droit d'opposition ou doit on faire une information orale individuelle en remettant une note d'information-non opposition spécifique à cette réutilisation ?*

ATTENTION A LA DISTINCTION DONNEE ANONYME ET DONNEE PSEUDONYME

Si la donnée est pseudonymisée : il s'agit d'un schéma classique de réutilisation des données collectées initialement dans le cadre du soin, à des fins secondaires de recherche.

En présence d'un établissement de santé : il est soumis à l'obligation d'information générale sur l'utilisation secondaire des données collectées dans la cadre du soin (article 71 de la LIL).

Oui une information de 1er niveau peut se trouver sur les comptes rendus : cette information doit informer les personnes des modalités d'accès à une information plus détaillée sur les traitements mis en œuvre à partir de leurs données : par exemple un portail de transparence.

Nous recommandons en tout état de cause de multiplier les canaux d'information (note individuelle, affichage, site internet ou page web, bilan biologique). L'information peut être orale.

La MR-004 prévoit la possibilité de ne pas réinformer de manière individuelle les personnes et de prévoir un dispositif auquel elles pourront se reporter pour connaître les modalités de traitement de leurs données.

- *Question 19 : Un essai clinique, promoteur italien, 4 centres hors EU, aucun centre en EU avec tubes centralisés et analysés en France doit-il être déclaré à un CPP en France et une déclaration à une agence d'un état membre en Europe est-elle nécessaire ?*

Au niveau de l'essai clinique : Ici l'essai clinique est mis en œuvre en dehors du territoire UE avec une sous-traitance effectuée par un laboratoire central en France.

L'essai est soumis à la règlementation locale avec un promoteur étranger. Dès lors, non, l'essai ne nécessite ni l'autorisation du CPP en France, ni l'autorisation d'une agence européenne.

En revanche, **au niveau de la réglementation relative aux échantillons biologiques** : l'essai, autorisé selon une réglementation étrangère, implique une importation en UE, (et en France), d'échantillons biologiques. On estime qu'en application de l'article L.1245-5-1 du CSP, il n'est pas nécessaire de demander une autorisation du ministre de la Recherche pour des analyse de biologie médicale.

- *Question 20 : Note d'information : faut-il lister tous les laboratoires destinataires (nom, lieu ...) des échantillons biologiques ?*

S'il y a un traitement de données associées aux échantillons biologiques et dont les laboratoires sont destinataires, la réglementation sur le traitement des données personnelles requiert une information sur les destinataires **ou catégories de destinataires** :

L'information doit être conforme à l'article 13 ou 4 du RGPD qui visent « e) le cas échéant, les destinataires ou les catégories de destinataires des données à caractère personnel ».

- ⇒ La réponse est donc NON mais cette exigence impose à minima d'indiquer que, si c'est le cas, des données vont être communiquées à d'autres laboratoires sans qu'il soit toutefois nécessaire de spécifier le nom du labo/ou le nom du responsable.

En cas de réutilisation seule des échantillons sans données associées, le CSP n'impose pas ce niveau de précisions quant aux destinataires.

- *Question 21 : Utilisation de prélèvements stockés dans une bio banque, pour lesquels les participants ont donné un accord "général", sans précision de la destination des prélèvements ou est-ce que si la finalité de l'utilisation ultérieure a été définie et qu'on la respecte, cela suffit ?*

La réglementation relative à l'utilisation secondaire des EBH impose une information relative à la finalité de recherche.

Article L.1211-2 du CSP

« L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une **fin** médicale ou **scientifique** autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, **dûment informée au préalable de cette autre fin** ».

⇒ Une information générale portant sur une nouvelle finalité (scientifique) suffit.

- *Question 22 : Pour les échantillons anciens toujours conservés et pour lesquels on ne posait pas à l'époque la question aux participants pour l'utilisation ultérieure, peut-on les utiliser comme ça ou faut-il revenir vers eux ?*

Non, il faut en principe informer les personnes.

L'article L.1211-2 du CSP prévoit la possibilité de déroger à l'obligation d'information : « *Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des CPP mentionnés à l'article L. 1123-1, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire* ».

- *Question 23 : Destruction des échantillons conservés : faut-il les détruire à la fin de l'archivage des documents essentiels et de la base de données clinique ?*

Il n'y a pas de délai légal de conservation mais les EBH doivent être conservés pour une finalité déterminée.

S'il n'y a pas une nouvelle finalité d'utilisation secondaire des EBH, pour laquelle les personnes ont été informées (i.e : elles sont informées pour qu'elles puissent le cas échéant s'y opposer -sauf dérogation), les EBH doivent être détruits à l'issue du délai qui avait été initialement décidé.

Le dossier de déclaration d'activités CODECOH demande que soit indiqué le devenir des EBH:

9. Devenir envisagé des échantillons ou de la collection à la fin des travaux de recherche :
☐ *Projet de transfert à une autre équipe de recherche dans le cadre d'un projet de recherche commun. Préciser*

.....

..... ☐ *Projet de destruction, échéance envisagée ...*

4. AUTRES QUESTIONS

- *Question 24 : Information des directeurs : Il ne nous semble pas qu'il y ait des consignes dans les directives médicaments et DM sur l'information des structures dans lesquelles se déroulent les recherches. Dans ce cas il faut suivre le code de la santé publique ?*

Un chef d'établissement en censé savoir ce qui se passe au sein de l'établissement et à quoi sont utilisés les moyens et ressources de l'établissement.

Le directeur en tant que directeur du centre investigateur est informé de la mise en œuvre de la recherche. Le signataire de la convention de recherche a d'ailleurs une délégation de signature/pouvoir pour pouvoir signer la convention.

Le chef de service est aussi informé.

- **Question 25 : Entretien en sciences sociales : essai médicament avec plusieurs entretiens pendant la recherche qui peuvent se dérouler en visio entre le chercheur en sciences sociales et le participant – (il s'agit d'une seule et même étude)**

- ⇒ *est-ce que le participant peut faire l'entretien avec son ordinateur personnel ?*
- ⇒ *Doit-on l'interdire car risque que le chercheur puisse accéder à son adresse IP ou avoir accès à son identité ou alors peut-on considérer le chercheur comme un membre de l'équipe investigateur qui peut avoir accès aux données personnelles du patient si ensuite ces données sont recueillies et analysées de façon pseudonymisée ? (même personne pour tous les sites d'investigation)*

Dès lors que les entretiens font partie du protocole d'un essai clinique de médicament, le chercheur fait alors partie de l'équipe d'investigateurs. La MR-001 peut s'appliquer.

Le chercheur agit sur chaque site sur délégation de tâches de l'investigateur de chaque centre.

Dans tous les cas, si base de données constituée pour l'étude contient des données de santé, la personne participant à la recherche ne peut être identifiée avec ses données nominatives.

Utilisation de l'ordinateur personnel : il n'y a pas d'obstacle si les mesures de sécurité sont mises en œuvre pour assurer la confidentialité des données avec notamment des mesures d'authentification du participant et du chercheur (par exemple connexion espace sécurisé dédié à la recherche).

- **Question 26 : Fourniture des médicaments expérimentaux par le promoteur pour un essai clinique RE MED**

Il semblerait qu'il n'y ait rien dans le RE MED sur l'obligation de fourniture du médicament expérimental. Il est seulement précisé dans l'article 92 que "le coût des ME ne doit pas être supporté par le participant".

Dans ce cas il faudrait suivre l'article L1121-16-1 ?

Dans le cadre d'un essai clinique à faible niveau d'intervention, à finalité non commerciale, et dans lequel les traitements antibiotiques prescrits dans les deux bras de cette étude ont une AMM et sont prescrits conformément aux recommandations internationales actuelles, nous pouvons considérer être dans le III 1° de l'article suscité, et donc que les médicaments seront pris en charge par la caisse d'assurance maladie ?

OUI, il n'y a pas de changement sur ce point avec le REC. Il convient donc de faire application de l'article L. 1121-16-1 du CSP.

Les caisses d'assurance maladie prennent en charge les produits faisant l'objet de **recherches à finalité non commerciale (RFNC)** sous certaines conditions.

On entend par recherches à finalité non commerciale les recherches :

- dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives,
- qui poursuivent un objectif de santé publique
- **et** dont le promoteur ou le ou les investigateurs sont indépendants à l'égard des entreprises qui fabriquent ou qui commercialisent les produits faisant l'objet de la recherche.

Si RFNC :

- Hypothèse 1 : les médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés sont utilisés dans les conditions ouvrant droit au remboursement dans le cadre d'une recherche.
- Hypothèse 2 : à titre dérogatoire, les médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions ouvrant droit à remboursement, sous réserve de certaines conditions :
 - De la pertinence de leur prise en charge financière (art. L. 1121-16-1, 2°)
 - Du respect des conditions de l'article R. 1121-3 CSP (autorisation de la prise en charge).

Les modalités de prise en charge sont :

- Disposer d'un avis favorable du CPP ;
 - Demander aux ministres chargés de la santé la prise en charge à titre dérogatoire par les caisses, des médicaments, auxiliaires, ou produits faisant l'objet de la recherche qui ne sont pas utilisés dans les conditions ouvrant droit au remboursement ;
 - Cette demande de prise en charge doit être appuyée par plusieurs informations listées à l'arrêté du 22 mai 2017
 - La décision des ministres est prise sur avis conforme de la HAS et du directeur de l'UNCAM. Ceux-ci disposent de 2 mois pour transmettre leur avis à compter de la date de saisine ;
 - Si la décision des ministres chargés de la santé est favorable, les médicaments ou produits sont pris en charge dans les conditions prévues aux articles R. 160-5 et R. 160-8 du CSS ;
 - Si la décision est défavorable, elle est communiquée au promoteur dans les 3 mois à compter de la réception de la demande par les ministres ;
-
- *Comparaison entre la loi Jardé et le nouveau Règlement européen sur les médicaments, pour savoir ce qui concrètement change dans notre quotidien de travail*

Il ne faut pas faire de comparaison !

Aux termes de l'article. L. 1124-1.-I. du CSP « *Les essais cliniques de médicaments sont régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014.* »

Cela signifie que la loi relative aux RIPH ne s'applique pas pour les essais cliniques de médicament.

MAIS certains articles relatifs aux RIPH demeurent applicables aux essais cliniques de médicaments et sont listés à l'Article. L. 1124-1.(...) –IV).