



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Qualification juridique des recherches

Laurence Fluckiger Direction réglementation et déontologie ANSM

Colloque CNCP Toulouse 21- 23 juin 2023

Cadre législatif et réglementaire

Pourquoi qualifier une recherche dans le domaine de la santé ?

- **Déterminer si la recherche relève d'une réglementation particulière :**
 - ◆ **qui protège les personnes qui s'y prêtent ou l'utilisation de leurs données de santé/ échantillons biologiques**
 - ◆ **qui impose des obligations à ceux qui la conduisent et des exigences de qualité et sécurité d'utilisation aux produits faisant l'objet de la recherche**

- **Étape préalable avant toute soumission à l'ANSM et au CPP d'une demande de projet de recherche pour déterminer la procédure de commencement, le contenu du dossier de demande, la conduite de l'EC en terme notamment de responsabilité, information/consentement des personnes, assurance, qualification des investigateurs, vigilance de la recherche.**

Réglementation applicable aux recherches

- ◆ **Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012** relative aux **recherches impliquant la personne humaine** dite Loi Jardé (modifiée par l'**Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016** relative aux recherches impliquant la personne humaine) et son **décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016** modifié, applicable depuis le 18 novembre 2016 (LJ)
- ◆ **Règlement (UE) n° 2017/745** du Parlement européen et du Conseil du **5 avril 2017** relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE, applicable depuis le 26 mai 2021 (RDM)
- ◆ **Règlement (UE) n° 536/2014** du Parlement européen et du Conseil du **16 avril 2014** relatif aux **essais cliniques de médicaments** à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, applicable depuis le 31 janvier 2022 (REC)
- ◆ **Règlement (UE) n° 2017/746** du Parlement européen et du Conseil du **5 avril 2017** relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission, applicable depuis le 26 mai 2022 (RDIV)

- ◆ **Les dispositions des 3 règlements sont directement applicables**
Une adaptation des dispositions du CSP a été réalisée dans le titre II du livre I de la partie I relatif aux RIPH (articles L. 1121-1 et L. 1124-1 du CSP) et notamment l'article L. 1124-1 du CSP précise pour s'appliquent en France aux EC relevant du REC.

Définition d'une RIPH

◆ L'article L. 1121-1 du CSP commence ainsi :

Les recherches **organisées et pratiquées sur l'être humain** en vue du **développement des connaissances biologiques ou médicales** sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci après par les termes « **recherche impliquant la personne humaine (RIPH)** ».

◆ Le I de l'article R. 1121-1 du CSP précise:

« Les recherches organisées et pratiquées sur des **personnes volontaires saines ou malades**, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui **visent à évaluer** :

1° **Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain**, normal ou pathologique ;

2° **L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.** «

L'élément important matériel et intentionnel de la définition légale d'une RIPH est la notion d'organisation de la recherche en vue de démontrer une hypothèse scientifique : anticipation de la démarche, élaboration d'un protocole, mise en œuvre de moyens, application d'une méthode pour obtenir des résultats.

*Le second élément est **la finalité de la recherche** qui est d'améliorer les connaissances biologiques et médicales avec la production de nouvelles données qui doivent pouvoir être utiles pour la communauté scientifique et médicale portant sur l'évaluation de l'efficacité ou de la sécurité de traitements.*

*Le 3eme élément est la notion d'**intervention réalisée sur la personne spécifiquement pour les besoins de la recherche***

Ne sont pas des RIPH

◆ Le II de l'article R. 1121-1 du CSP précise les recherches ne relevant pas des dispositions encadrant la réalisation de RIPH.

1. **Les recherches qui bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalités celles définies pour les RIPH car visent :**

- a) **Pour les produits cosmétiques**, à évaluer leur capacité à nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état le corps humain ou corriger les odeurs corporelles ;
- b) A effectuer des **enquêtes de satisfaction** du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ;
- c) A effectuer toute autre **enquête de satisfaction** auprès des patients ;
- d) A réaliser des **expérimentations en sciences humaines et sociales** dans le domaine de la santé.

Ne sont pas des RIPH

- ◆ 2° les recherches qui ne sont pas organisées ni pratiquées sur des personnes saines ou malades et n'ont pas pour finalités celles des RIPH, et qui **visent à évaluer des modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.**
- ◆ 3° les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de **traitement de données à caractère personnel** mentionnées au I de l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et qui relèvent de la compétence du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations.



sur le site de la CNIL :

« *Les traitements de données à caractère personnel visés par la méthodologie de référence (MR004) ont pour objet la réalisation de recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé **ne répondant pas à la définition des recherches impliquant la personne humaine** qui peuvent, en pratique, inclure deux types de recherches :*

- *Les recherches sur des données déjà collectées, lors du soin ou de recherches antérieures (réutilisation de données) ou des données collectées dans le cadre de la prise en charge médicale, au fil de l'eau ;*
- *Les recherches dans lesquelles la personne participe et pour lesquelles des données spécifiques liées à la recherche sont collectées sans répondre à la définition juridique de « recherche impliquant la personne humaine » et notamment à la finalité précisée dans le code de la santé publique (articles L.1121-1 et R. 1121-1 du code de la santé publique). »*



L'article L. 1121-1 du CSP prévoit trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

- les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle **(RIPH 1)**,
- les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales **(RIPH 2)**,
- les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle **(RIPH 3). Qui en réalité comportent des interventions mais sans risque**

La notion de la réalisation d'une intervention supplémentaire sur la personne par rapport à la prise en charge habituelle ou réalisée spécifiquement pour les besoins de la recherche est un autre élément matériel de la définition légale d'une RIPH. La notion de risque est secondaire puisqu'une RIPH peut être sans risque

Nouveaux actes/ traitement (médicament, DM...) / stratégie

Nouvelles données / Nouveaux prélèvements

=> RIPH

D'où exclusion de toute recherche portant sur des données de personnes issues exclusivement du soin dans le cadre de la prise en charge habituelle de celles-ci

Champ d'application du REC

❖ Idem celui de la directive 2001/20/CE :

- **Etudes interventionnelles sur le médicament = essais cliniques (EC)**

- **Correspondent à la catégorie des RIPH 1** car autorisation autorité compétente requise par le REC

- Remplissant l'une des conditions suivantes:

a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné;

b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique;

c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants;

❖ **Sont exclues les études non interventionnelles** (Etude autre qu'un EC càd les études avec utilisation du médicament étudié conforme à son AMM et sans procédure supplémentaire de diagnostic ou surveillance par rapport à la prise en charge habituelle)

=> **exclusion des recherches correspondant à des RIPH3 sur le médicament** qui restent régies par la loi Jardé modifiée

Champ d'application du RDM

❖ **Investigation clinique définie selon RDM comme :**

« toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif médical »

=> correspond à une RIPH1

Catégories d'investigations cliniques (IC) selon le RDM

	IC Cas 1	IC Cas 2	IC Cas 3	IC Cas 4.1.	IC Cas 4.2.	IC Cas 4.3.	IC Cas 4.4.
Finalité de l'IC	avec objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par ex IC réalisée par fabricant du DM)			sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par ex IC réalisée par des équipes d'établissement de santé avec promoteur institutionnel)			
Classe DM	DM classe I ou II a non invasif	DM classe II a invasif ou II b invasif ou III	DM toute classe				
Marquage CE et / utilisation dans la recherche	non marqué CE ou marqué CE utilisé hors destination	non marqué CE ou marqué CE utilisé hors destination	marqué CE utilisé dans destination			marqué CE utilisé hors destination	non marqué CE
Procédure suppl / prise en charge habituelle			et avec des procédures invasives ou lourdes suppl.	et avec des procédures <u>non</u> lourdes ou <u>non</u> invasives suppl.	et avec procédures invasives ou <u>lourdes</u> ou <u>non</u> invasives et non lourdes suppl.		
Avis CPP	Avis CPP	Avis CPP + Autorisation ANSM	Avis CPP avec avis ANSM sur procédures suppl.	Avis CPP	Avis CPP avec avis ANSM sur procédures suppl.	Avis CPP + Autorisation ANSM	Avis CPP + Autorisation ANSM
Ex RIPH1	Ex RIPH1	Ex RIPH1	Ex RIPH1	Ex RIPH2/3	Ex RIPH1/2/3	Ex RIPH1	Ex RIPH1

Caractère invasif ou lourd des procédures suppl non précisé actuellement => harmonisation UE en cours de discussion



◆ **Champ d'application du RDIV**

❖ **Etude des performances d'un DMDIV**

« une étude destinée à établir ou à confirmer les performances analytiques ou cliniques d'un dispositif »

❖ **Participant** : « une personne physique participant à une étude des performances dont les échantillons font l'objet d'un examen in vitro par un dispositif devant faire l'objet d'une étude des performances »

Catégories d'études des performances (EP) selon le RDIV

EP relevant du RDIV						Recherches relevant droit national autres que EP cas 1 à 4 et répondant à la définition d'une RIPH			
Cas 1.1	Cas 1.2	Cas 1.3	Cas 2	Cas 3	Cas 4	RIPH 1	RIPH2	RIPH 3	
-Nature du Prélèvement -Procédure suppl ou modif prise en charge habituelle	EP sur prélèvement chirurgical spécifique AVEC risque clinique majeur	EP interventionnelle (qui peut influencer prise en charge ou orienter les soins)	EP avec procédure invasive suppl ou autres risques	EP sur prélèvement chirurgical spécifique SANS risque clinique Majeur	SPAC avec procédures invasive ou lourde suppl	EP utilisant échantillons restants			
-Classe de DMDIV -Marquage CE et utilisation dans l'EP	DMDIV toute classe non marqué CE ou marqué CE utilisé hors destination			DMDIV toute classe marqué CE et utilisé dans destination	DMDIV compagnon	Exemple DMDIV marqué CE utilisé dans destination et modifiant la prise en charge ou orientant soins		Exemples SPAC avec questionnaire -- RIPH sur DMDIV non marqué CE ni cas 1 et 4	
	Avis CPP + Autorisation ANSM		Avis CPP	Avis CPP avec avis ANSM sur procédure	Pas d'avis CPP Notification pour info à ANSM	Avis CPP + autorisation ANSM		Avis CPP	
	Ex RIPH1		Ex RIPH1	Ex RIPH1	Ex Non RIPH				

Discussion au niveau UE en vue harmonisation des procédures pour définir prélèvement chirurgical - risque clinique majeur - procédure invasive ou lourde)

Régime des nouvelles recherches

	LJ	18/11/2016	RIPH	RIPH 1/2/3	
Médicament	REC	31/01/2023	EC	Ex RIPH 1	+ RIPH 3
DM	RDM	26/05/2021	IC	Ex RIPH 1/2/3	+ 0 RIPH
DMDIV	RDIV	26/05/2022	EP	EX RIPH	+ RIPH 1/2/3
HPS	LJ				RIPH 1/2/3
Organe/Tissus /Cellules					RIPH 1/2/3
Produit sanguin labile					RIPH 1/2/3
Cosmétique					RIPH 1/2/3
AMP					RIPH 1/2/3



Comment qualifier une recherche?

en fonction :

- ◆ de l'objectif de la recherche
- ◆ le cas échéant, du statut réglementaire du produit étudié
- ◆ des interventions réalisées spécifiquement pour les besoins de la recherche et s'ajoutant à ou modifiant la pratique courante
- ◆ du niveau de risques et contraintes de ces interventions (catégorie de RIPH : 1/2/3) qui s'apprécie en prenant en compte :
 - L'arrêté fixant la liste des RIPH 2 et celui fixant la liste des RIPH3
 - la population étudiée et la nature et combinaison des interventions réalisées.

◆ **Finalité=> objectifs de la recherche**

Protocole : rationnel/justification, objectifs, critères d'évaluation, interventions, analyses statistiques


◆ **Statut réglementaire du produit étudié et conformité de son utilisation dans la recherche à son utilisation courante**

Brochure investigateur / Résumé des caractéristiques du produit ou notice (médicament disposant d'une AMM), notice d'utilisation notice d'instruction et certificat de marquage CE (DM), étiquetage conditionnement compléments alimentaires,

Protocole : utilisation dans la recherche conforme ou pas (indication, population, modalités d'administration/utilisation du produit étudié

◆ **Procédures supplémentaires par rapport à la prise en charge habituelle**

Protocole : déroulement de la recherche, Produits étudiés, Analyse des Bénéfices et Risques

- 
- Le caractère minime des risques et contraintes de la ou des interventions réalisées pour les besoins de la recherche (RIPH2)
 - L'absence de risque (RIPH3)

s'apprécie notamment au regard :

- ✓ du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche,
- ✓ des risques connus prévisibles du type d'intervention, des actes ou procédures, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ces interventions , de ces actes ou procédures et des éventuels produits administrés ou utilisés

RIPH/ EC => Arrêtés RIPH2 et 3

IC et EP => recommandations du MDCG à venir (Q&A on clinical investigations / Q&A on performance studies)



Demands d'avis à l'ANSM sur la qualification des projets de recherche

Article L. 1121-4 du code de la santé publique

(...)

En cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories de recherches impliquant la personne humaine définies à l'article L. 1121-1, le comité de protection des personnes concerné saisit pour avis l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

⇒ **Avis consultatif de l'ANSM**

⇒ En cas de mauvaise qualification de la recherche conduisant au non respect par le promoteur l'investigateur des dispositions du CSP ou entraînant un risque pour les personnes qui s'y prêtent (réalisation de la recherche sans avis du CPP, sans autorisation de l'ANSM), **l'ANSM peut décider de suspendre ou interdire la recherche** (article L. 1123-11 CSP).

Bilan demandes d'avis sur la qualification des projets

◆ 160 demandes traitées au niveau de la DRD en 2022

◆ dont : 1/4 demandes d'avis adressées par CPP à DRD

- soumises par 16 CPP

- requalification pour 75% des demandes

1/4 demandes en interne lors validation demande IC EP EC HPS

1/2 demande de promoteurs avec 40% adressées au GIO et 60% à DRD

- Priorité aux demandes des CPP et en interne

- Le plus souvent c'est un avis collégial après consultation des évaluateurs des domaines de recherches à l'Agence

Comment saisir l'ANSM pour avis sur la qualification d'un projet?

◆ Pour les RIPH

(pour les demandes de recherche de type EC/IC/EP , la qualification est évaluée à l'étape de la validation coordonnée par l'ANSM / DA et DMCDIV avec qui les CPP sont en contact)

◆ Par mail à l'adresse drd@ansm.sante.fr

(ne pas utiliser le guichet innovation GIO, ni les adresses des directions DA, DMCDIV)

◆ Objet du mail : nom du CPP – Avis qualification projet de recherche – N°IDRCB

◆ En PJ : protocole, résumé

et le cas échéant : certificat de marquage CE/notice d'utilisation du dispositif/ DT sur le produit étudié (BI)

◆ Demande

- préciser la qualification envisagée par le CPP
- Réponse attendue pour :

En cours de réflexion

◆ Pour un traitement prioritaire et ciblé

- Création d'une adresse mail ANSM dédiée uniquement aux CPP pour les questions relatives à la qualification d'un projet /demande d'avis (traités en priorité)

◆ Pour une harmonisation de la qualification

- Partage avec tous les CPP des avis rendus par l'ANSM (transmission périodique)
- Recommandation en cas de désaccord du CPP avec la qualification du promoteur de se rapprocher de l'ANSM avant de rendre son avis final
- Élaboration d'un guide

❖ **A votre écoute pour tout commentaire ou toute autre proposition sur ce sujet ...**




◆ Statut du produit étudié

- ✓ Recherches utilisant des casques de réalité virtuelle (anxiété, autisme)
- ✓ Recherches avec des logiciels et application mobiles : télésurveillance, aide à la dispensation, calcul de dose / suivi de l'observance à un traitement, pratique d'entraînement sportif
- ✓ Recherches sur des médicaments avec des DM d'administration de ces médicaments
- ✓ Recherches avec des compléments alimentaires/ huiles essentielles

◆ Comparaison de stratégies thérapeutiques: requalif en RIPH HPS

◆ Hors RIPH : pratiques d'enseignement, éducation des patients

◆ RIPH2 à RIPH1

- 
- ◆ **AMM Autorisation de mise sur le marché**
 - ◆ **CSP Code de la Santé Publique**
 - ◆ **DM Dispositif Médical**
 - ◆ **DMDIV DM de Diagnostic In Vitro**
 - ◆ **EC Essai clinique**
 - ◆ **EP Etude des Performances**
 - ◆ **HPS Hors produit de santé**
 - ◆ **IC Investigation clinique**
 - ◆ **RIPH Recherche Impliquant la Personne Humaine**

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.



◆ **EC faible niveau d'intervention : un EC obéissant à l'ensemble des conditions suivantes**

- a) les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés;
- b) selon le protocole de l'étude clinique:
 - i) les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché;
 - ou ii) l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États membres concernés;
- et c) les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État membre concerné.