

Questions / réponses de l'atelier Réglementaire 6^{ème} JRC

Version 1 : 10 Mars 2017

1. Convention Unique :

- a. Le décret 2016-1538 du 16 Novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre de recherche à finalité commerciale impliquant la personne humaine est applicable aux recherches mentionnées au 1° et 2° de l'article L. 1121-1 du CSP. **Est-il prévu d'étendre l'application et le caractère obligatoire de la mise en place d'une telle convention unique aux recherches mentionnées au 3° (RNI) ?**

Réponse DGOS (Hélène Coulonjou, Nicolas Hincelin) : Non, pas d'obligation mais utilisation possible.

- b. Il est précisé que la convention unique doit être conforme au modèle type défini dans l'arrêté du 16 Novembre 2016 : **Les industries pharmaceutiques et CRO sont-elles encouragées à utiliser (et donc adapter) ce modèle pour les RNI ?**

Réponse DGOS : Pas particulièrement mais la démarche aurait du sens

- c. La grille budgétaire fournie en annexe du modèle de convention n'est applicable que pour les recherches au 1° et 2° : **Est-il prévu de développer une grille budgétaire adaptée aux RNI (type 3) ?**

Réponse DGOS : Non

- d. Les traductions en anglais de modèles de convention ne sont pas encore disponibles. **Avez-vous un délai de disponibilité de ces traductions ?**

Réponse DGOS : D'autres priorités ont retardé ces traductions mais elles sont en cours de finalisation et donc prévues à très court terme (*post-meeting information* : la traduction anglaise est [disponible en ligne sur le site du Ministère depuis début février](#)).

- e. Les contreparties de l'investigateur sont possibles au titre de la qualité escomptée des données issues de la Recherche. **Pourriez-vous donner un exemple de calcul de la contrepartie?**

Réponse DGOS : Ce n'est pas à l'Etat d'interférer dans cette démarche de calcul des contreparties, qu'elles soient financières ou en nature.

Nathalie Beslay : On rappelle de ne pas indexer explicitement la contrepartie sur un nombre de patients inclus (contraire au Code de

Déontologie médicale) mais sur des tâches précises (exemple coûts par visite d'inclusion et de suivi).

- f. Certains investigateurs regroupés en SELARL dans des établissements privés sont réticents à utiliser la convention unique. Est-ce acceptable ?**

Réponse DGOS : La Loi s'impose à tous les Etablissements de santé et limite la liberté contractuelle. L'usage de la convention unique s'impose donc à tous. Ce sont les représentants légaux de chaque personne morale qui signent la convention et non les investigateurs. CROs et promoteurs doivent refuser d'autres modèles et faire remonter ces demandes. Même si aucune sanction pénale n'est prévue pour l'instant un juge sanctionnerait très probablement le non-respect de la Loi.

- g. Est-il prévu une procédure d'habilitation ou accréditation obligatoire des structures tierces (par exemple TECs) ?**

Réponse DGOS : On comprend qu'un directeur d'établissement souhaite mettre en place une procédure de sélection de ses partenaires mais la Loi n'impose aucune habilitation et l'Etat n'interviendra pas dans un tel processus.

- h. Les appels d'offres sont-ils obligatoires au-delà d'un certain montant de la prestation confiée à une structure tierce ?**

Réponse DGOS : Non, il existe d'autres méthodes permettant de respecter la réglementation.

2. **MR003 et autres questions relatives à la réglementation UE sur la data protection**
:

a. « La présente méthodologie de référence ne s'applique pas aux traitements de données à caractère personnel relatifs à la gestion de données de santé recueillies dans le cadre de la vigilance (notamment pharmacovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance, vigilance alimentaire, hémovigilance, biovigilance) »

→ **Doit-on dès lors considérer que toutes les études PASS (quelle que soit leur catégorie (imposées type 1 et 2 ou requises dans le RMP type 3 ou autres PASS volontaires) rentrent dans le cadre de la vigilance et sont donc exclues de la MR003 ?**

Réponse de Nathalie Beslay (Avocate spécialiste, Cabinet Beslay+ Avocats): Les PASS peuvent s'inscrire dans la MR003 (si elles répondent par ailleurs aux autres critères d'éligibilité). Ce sont les traitements de données de pharmacovigilance inclus dans le système de PV de la compagnie (par exemple gestion des notifications spontanées d'effets indésirables) qui sont exclus et non les études de sécurité. Il existe une norme de référence dédiée aux activités de pharmacovigilance.

b. « La présente méthodologie de référence ne s'applique pas aux recherches nécessitant le traitement de données à caractère personnel directement identifiantes, notamment les études prévoyant un suivi longitudinal nécessitant le traitement de telles données. »

→ **Doit-on considérer que toute étude impliquant des activités de contact direct patients (avec donc collecte des coordonnées des patients pour permettre ces contacts) - et ce quelles que soient les mesures de sécurité ou autres déclarations existantes sur le traitement des données de contact - ne peut rentrer dans le champ de la MR003 ?**

Réponse Nathalie Beslay : Les études incluant des contacts avec les patients pour un suivi longitudinal peuvent s'inscrire dans la MR003 (si elles répondent par ailleurs aux autres critères d'éligibilité). Néanmoins les moyens d'identifier les patients doivent être sous la garde des investigateurs (cf ci-dessous).

c. Vu dans la MR001 sur les études interventionnelles (mais la question se pose aussi pour la MR003): La nouvelle version de la MR-001 apporte une précision supplémentaire concernant la nature des données. Il est écrit que "Seul le professionnel de santé qui dirige la réalisation de la recherche dans un centre peut conserver le lien entre l'identité codée des personnes se prêtant à la recherche et leurs nom(s) et prénom(s)". **Est-ce à dire que tout recours à un tiers pour le suivi du patient (et donc détenant de façon transitoire le lien avec l'identité du patient) exclurait l'étude de la MR001 et MR003 ? De même, tout envoi de questionnaires par e-mail ou téléphone exclue-t-il l'étude de la MR001/MR003 ?**

Réponse Nathalie Beslay : Considérant que les moyens d'identifier les patients doivent être sous la garde des investigateurs, en l'état actuel de la

MR001 et MR003 la gestion des contacts par un tiers (quelle que soit leur forme) imposerait une déclaration spécifique à la CNIL et exclurait l'étude du champ de la MR001 et MR003. La conduite d'études non-interventionnelles avec des méthodes pharmacoépidémiologiques s'appuyant sur des approches directes des patients ou mixtes (exemples : recrutement et suivi direct des patients sans passer par un professionnel de santé, inclusion via des centres investigateurs puis suivi ambulatoire par une structure tierce) n'a, en première analyse, pas été prévue dans la MR003.

- d. S'agissant des contrôles menés pour s'assurer de la qualité de la recherche et notamment de l'accès des attachés de recherche clinique (ARC) et techniciens d'étude clinique (TEC) aux dossiers médicaux des patients, ils doivent répondre aux règles suivantes en matière de confidentialité : « les personnes concernées doivent en être informées et donner leur accord »

La MR003 ne fait pas référence à un consentement express comme on pourrait le voir dans la loi. Peut-on considérer qu'un accord « signé » n'est donc pas obligatoire ? La confirmation dans le CRF ou le dossier patient que le patient n'a pas refusé sa participation serait-elle suffisante ? De manière générale quel est le niveau de preuve acceptable pour un consentement : une signature électronique est-elle-elle acceptable ?

Réponse Nathalie Beslay :

- Un accord implicite est acceptable. Il faut cependant pouvoir prouver que l'information au patient a été effective (lui permettant d'exercer son droit d'opposition) et donc maintenir une documentation en ce sens. Dès lors (sauf infaisabilité) autant recourir au consentement écrit et signé plus protecteur.
- La signature électronique d'un consentement est parfaitement valide sur le plan juridique sous réserve qu'elle satisfasse aux exigences en la matière et notamment la conservation d'une trace du document signé électroniquement.

Complément par AFCROs : Le patient dument informé de cet accès à ses données n'a pas à en restreindre l'accès à certains personnels/parties impliquées dans l'étude. C'est à chaque structure (Sponsor, CRO) de déterminer qui a légitimité pour avoir accès aux données source et de mettre en place les délégations, formations et sécurités utiles (exemple : engagement individuel de respect du secret professionnel). Si le patient refuse cet accès à certaines catégories de personnels de l'étude il ne doit pas participer à l'étude.

La MR003 ne fait pas référence à un consentement express comme on pourrait le voir dans la loi. Or, la collecte de données sensibles (origine ethnique, vie sexuelles, etc) nécessite en principe le recueil du

consentement. Le fait d'être conforme à la MR003 nous dédouane-t-il de l'obligation du consentement pour ces données sensibles ?

Réponse AFCROs : Ce n'est pas tant si il existe ou non des données sensibles mais si il existe ou non un moyen de rattacher ces données sensibles à un patient. Dans ce cas un consentement s'impose.

- e. Dans le cadre d'études internationales, jusqu'à l'application du règlement Européen sur la data protection puis lorsqu'il sera applicable dans toute l'UE, doit-on et devra-t-on appliquer des lois locales plus restrictives que le règlement ? Ou bien peut-on considérer que tous les pays ont mis en place un niveau de protection adéquat des données et que seules les lois locales du pays du sponsor sont à appliquer ?**

Réponse Nathalie Beslay :

Un texte de référence sera publié dans le futur. Il est a priori envisageable que seules les lois locales du pays du sponsor soient applicables.

- f. Définition d'un Transfert de données : l'accès à une base de données située sur des serveurs basés en EU par des personnes basées hors UE doit-il être considéré comme un Transfert de données hors UE ?**

Réponse Nathalie Beslay : Oui en l'état actuel, mais une évolution de cette considération est probable dans le futur.

- g. Est-il envisagé une procédure de consultation rapide de la CNIL permettant de s'assurer qu'une étude est conforme à la MR001 ou 003 ? L'envoi de la grille d'analyse de risques complétée est-elle une approche souhaitable ?**

Réponse Nathalie Beslay :

- **La CNIL n'envisage pas ce mode consultatif car ne se considère pas comme un guichet d'instruction préalable. C'est au responsable du traitement d'assurer cet examen de conformité à l'aide d'une grille d'analyse de risques.**
- **La grille d'analyse des risques du projet n'est pas à envoyer à la CNIL mais à conserver dans le dossier interne du projet afin de pouvoir se justifier le cas échéant de ses choix.**

- h. Les études rétrospectives incluant la collecte de données de sujets décédés sont-elles exclues du champ de la MR003 ?**

Réponse Nathalie Beslay : Oui a priori ces études sont exclues, comme toutes les études rétrospectives portant sur les données. En l'état actuel, la MR003 ne s'applique qu'aux études sur l'être humain. Cette surprenante limitation sera remontée à la CNIL.

- i. **Les études incluant un questionnaire de satisfaction patient sont-elles exclues de la MR003 ?**

Réponse Nathalie Beslay : Non a priori ces études ne sont pas exclues, mais la MR003 n'est peut-être pas applicable si le projet ne peut être qualifié de recherche. Il convient de considérer qu'une recherche sur la personne répond à des critères précis. Dès lors, tout dépend des objectifs. Un questionnaire sur l'évaluation d'une stratégie thérapeutique et ses impacts peut être considéré comme une recherche (rentrant dans la MR003), alors qu'un simple avis qualitatif patient par exemple sur la compréhension d'un questionnaire ou sur sa maladie n'est pas une évaluation, pas une recherche sur la personne. On a cependant ici un problème de frontière délicat à standardiser.

- j. **Les grilles d'analyses de risques doivent-elles s'envisager projet par projet ou au niveau des structures traitant les données ?**

Réponse Nathalie Beslay : les grilles doivent s'envisager projet par projet sachant qu'un certain nombre de critères sont liés à la structure et aux outils utilisés et donc communs à toutes les grilles.

Complément AFCROs :

- Lorsque un tiers (CRO) est impliqué dans le traitement des données l'analyse de risques pour le projet doit inclure ce tiers.
- La grille n'est pas suffisante pour l'analyse des risques. Il convient que le logiciel de traitement des données utilisé soit également validé selon les modalités du GAMP

- k. Selon l'arrêté du 8 novembre 2006 (article 2) fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale, la durée de conservation est de 15 ans. **Cette durée peut-elle être applicable aux études non interventionnelles** sachant que les produits étudiés peuvent avoir une AMM ?

Réponse Nathalie Beslay : La durée de conservation des documents et données d'étude est fixée à 15 ans pour les essais cliniques et les DM. Il n'y a pas de précision particulière en ce qui concerne les études non-interventionnelle dans la réglementation française mais une durée de conservation de 15 ans pour ces études a donc du sens.

Quid des données et documents des produits en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ?

Réponse AFCROs : à confirmer mais 15 ans seraient logique.

- l. Pour les études interventionnelles hors champs MR001 pour laquelle une autorisation de la CNIL est demandée, faudra-t-il une **autorisation préalable d'une autre autorité du fait de la disparition du CCTIRS ? Devons-nous attendre l'autorisation de la CNIL** pour démarrer l'essai ?

Réponse Nathalie Beslay : Le CCTIRS est remplacé par un nouveau comité le CEREES. Ce comité n'est compétent que pour les études non interventionnelles basées sur la réutilisation de données déjà acquises. Dès lors, il ne sera pas utilisé dans ce cas de figure d'une étude interventionnelle sur des patients. Le CPP transmettra le dossier directement à la CNIL pour autorisation. Il convient d'attendre l'autorisation avant de démarrer le traitement.

- m. Dans le cas d'un **site web pour le recrutement patient, faut-il une autorisation de la CNIL ?** Cela dépend- t-il de la localisation du serveur ?

Réponse Nathalie Beslay : Ce n'est pas tant le site lui-même qui nécessite l'autorisation de la CNIL mais si applicable la base de données traitant les coordonnées des patients recrutés (par exemple envoi des coordonnées des patients intéressés aux sites de proximité). Un site web qui ne collecte pas de données nominatives mais informe et trie des critères d'inclusion de façon anonyme n'a pas à être autorisé.

- n. **Comment gérer les amendements à venir pour des études soumises avant la mise en application de la MR003 ?**

Réponse Nathalie Beslay : Soumettre au CPP lorsque possible. Alternative si l'étude est strictement conforme à la MR003 (après analyse de risques) : se loger directement dans la MR003 et en aviser la CNIL pour information

- o. **Les études nécessitant une extraction ou un appariement avec des bases de données (par exemple Assurance maladie) peuvent-elles s'inscrire dans la MR003 ?**

Réponse Nathalie Beslay : Non. Toute extraction et appariement avec des bases de ce type impose une soumission au CPP

3. La réforme des CPPs (DGS) :

- a. Plusieurs CPPs disent recevoir trop de dossiers. **Confirmez-vous que le site VRB peut être paramétré pour ne plus allouer de dossiers à un CPP au-delà d'un seuil individuel ? Après combien d'attribution de dossiers initiaux ?**

Réponse DGS : le système est « capé » à 7 dossiers par mois quel que soit le CPP. Pas de seuil individuel ajustable d'où les réactions de certains CPP qui traitaient de faibles volumes mensuels dans le passé.

- b. A notre connaissance, tous les CPPs travaillent encore avec des réunions mensuelles (ou bimensuelles). **Une discussion est-elle en cours avec les CPPs pour une meilleure application du décret ?**

Réponse DGS : Les CPP doivent s'adapter afin de satisfaire aux obligations légales de réponses dans les délais. On rappelle qu'au-delà de 35 jours le silence d'un CPP vaut rejet. Proposition dans le projet de décret modificatif de porter ce délai à 45 (harmonisation avec le RE 536/2014)

- c. **Les CPP seront-ils formés à l'examen des études non-interventionnelles et des méthodes utilisées en pharmacoépidémiologie ?**

Réponse DGS : des réunions avec les CPP sont prévues mais pas de plan défini de formation actuellement.

- d. **Quelques interviews patients réalisés dans le cadre d'une recherche qualitative, par exemple recueil de la perspective des patients sur le fardeau de la maladie ou la validation de la compréhension d'un questionnaire doivent-ils être soumis à un CPP en tant qu'étude non interventionnelle (ou interventionnelle puisque l'on sollicite la participation du patient à un entretien) ? la MR001 ou 003 est-elle applicable ?**

Réponse DGS :

Un simple questionnaire qualitatif patient ne cherchant pas à évaluer un produit de santé (par exemple avis du patient sur la compréhension d'un questionnaire ou sur sa maladie) n'est pas une évaluation, pas une recherche portant sur la personne et n'a donc pas à être soumis à un CPP.

- e. **Définition d'une étude non-interventionnelle en France : La loi française tout comme le Règlement Européen donne une définition très restrictive des études NI ou aucun acte supplémentaire ne doit être imposé au patient. La définition ne reprend malheureusement pas la nuance apportée par les GVP Module VIII qui disposent que « dans ces études, les interviews, questionnaires, échantillons sanguins et le suivi du patient peuvent être réalisés en tant que pratique clinique normale ». Le risque de voir requalifier par des CPP des RNI (type 3) en études interventionnelles à faibles risques (type 2) alerte la communauté des pharmacoépidémiologistes. Des clarifications sont-elles prévues à court terme pour éviter de telles dérives potentielles ?**

Réponse DGS : Il n’y a pas de clarification prévue à court terme car les définitions actuelles nous semblent donner la réponse.

- **L’usage de questionnaires patients dans le cadre d’une étude non-interventionnelle ne suffit pas à requalifier une étude comme interventionnelle tant que les résultats individuels de ces questionnaires ne sont pas susceptibles d’influer les prescriptions du médecin pour le patient concerné.**
- **Le prélèvement d’un tube supplémentaire lors d’un prélèvement biologique de routine est susceptible de requalifier une étude non-interventionnelle en étude interventionnelle mais dépendra de la façon dont le protocole présentera l’étude. S’il est dit « un reliquat d’un prélèvement de routine sera transmis pour analyses spécifiques à l’étude » le CPP considèrera probablement l’étude comme restant non-interventionnelle. Il pourrait d’ailleurs être considéré comme simple changement de finalité d’un échantillon biologique obtenu dans le cadre du soin et donc sortir du champ de la loi Jardé (François Lemaire : c’est mon point de vue à titre personnel) S’il est dit « un prélèvement spécifique supplémentaire sera réalisé pour analyses propres à l’étude » il y a de fortes probabilités pour que le CPP considère l’étude comme interventionnelle à faible risques.**

- f. Certains CPPs demandent encore un nombre important de documents papier. La DGS confirme-t-elle que seuls 4 exemplaires de chaque document sont nécessaires ?**

Réponse DGS : Oui confirmé. Il faut s’en tenir au nombre d’exemplaires préconisé dans l’arrêté. Les demandes non conformes sont à remonter à la DGS

- g. Les CVs des investigateurs sont demandés dans le dossier de soumission d’une étude. Confirmez-vous que les CVs de tous les investigateurs (investigateur principal et son équipe) doivent être soumis ? Si oui, confirmez-vous qu’en cas de changement d’un investigateur, un amendement substantiel doit être soumis au CPP ?**

Réponse DGS : Le CV de l’investigateur principal est suffisant. Cependant, à cet égard, les textes étant ambigus, les CPP ont à cet égard des exigences variables. Un beau sujet pour la Commission nationale d’harmonisation.

- h. L’arrêté du 2 décembre détaillant la liste des documents constituant le dossier des CPPs n’inclus pas les documents patients (CRF, questionnaires patient,). Cela est-il confirmé ?**

Réponse DGS : Oui, mais c’est probablement un oubli à corriger.

- i. Pour les études d’extension, est-il possible que le dossier soit revu par le CPP ayant revu le dossier de l’étude principal ?**

Réponse DGS : La doctrine actuelle est un nouveau tirage au sort mais serait souhaitable donc probablement négociable.

j. Peut-on soumettre un dossier NIS pour un dispositif médical non encore marqué CE à un CPP ?

Réponse DGS : Non car un comité ne peut rendre un avis conditionnel

k. Le sponsor peut-il toujours venir défendre son dossier auprès d'un CPP ?

Réponse DGS : Oui rien ne s'y oppose si le CPP l'accepte.