

## SOMMAIRE

### • Ateliers recherche clinique

- **Atelier n°1** : « Récentes avancées réglementaires : état des lieux et impacts »
- **Atelier n°2** : « Les patients au cœur de la recherche clinique »
- **Atelier n°3** : « L'évaluation clinique dans le nouveau règlement européen du dispositif médical »
- **Atelier n°4** « Evolutions récentes et en cours des guidelines pour les études de phase I en France »
- **Atelier n°5** : « Réglementation de l'e-santé »
- **Atelier n°6** : « Logistique des essais cliniques : transport à température dirigée des médicaments expérimentaux »
- **Atelier n°7** : « Ouverture des bases de données médico-administratives »

### • Atelier monitoring

- « Evolution du monitoring dans un environnement RBM et technologique »
- « Cartographie des différentes fonctions d'ARC »
- « Monitoring dans les essais de dispositifs médicaments versus médicaments : similitudes et différences »

### • Plénières

- « La santé de demain : quand clinique et santé connectée se rejoignent »
- « Quel pays pour vos essais cliniques ? »
- « Pour une amélioration de la recherche clinique en Europe »
- « Sanofi et la recherche clinique en France »



## 6<sup>ème</sup> journée de la recherche clinique de l'AFCROs

Lors de cette sixième édition de la journée de la recherche clinique, l'AFCROs a montré son souhait de développer la recherche clinique en France malgré les freins imposés par la complexité et les nécessaires évolutions réglementaires. L'AFCROs affirme sa volonté pour apporter des réponses concrètes aux changements de modèles induits pour les progrès technologiques quotidiens de la e-santé, des dispositifs médicaux et des objets connectés.

L'AFCROs et les entreprises de la Recherche Clinique sont mobilisées autour de leurs enjeux émergents (protection des données, formation des professionnels et des patients) et de leur impact dans le cadre des études cliniques et post marketing avec un impératif de qualité et de transparence.

L'AFCROs vient d'acter la mise en place d'un partenariat durable et collaboratif avec les principales associations de patients.



**Denis Comet**, président de l'AFCRO  
<http://www.afcros.com>

## La santé de demain, augmenter la compétitivité européenne

La sixième édition de la journée de la recherche clinique organisée par l'AFCROs s'est articulée autour de 10 ateliers consacrés aux thèmes d'actualité, aux évolutions et aux besoins de la recherche clinique. Animés par des experts et des décideurs, les ateliers ont rassemblé quelque 300 participants autour de sept ateliers dédiés à la recherche clinique et de trois ateliers centrés sur le monitoring. Reprise par atelier des conclusions, remarques et propositions émises par les participants.

Les séances plénières ont développé quelques uns des enjeux de la santé de demain avec la présentation par Philippe Emery, directeur général de la division France d'Abbott Diabetes Care, de l'apport de dispositifs connectés pour améliorer le suivi et le traitement du diabète tandis que Michel Levy (AFCROs) a présenté les résultats de l'enquête de l'AFCROs sur les paramètres déterminant le choix des pays dans lesquels un essai va être mis en place. Stephano Marini, vice-président de la Fédération européenne des CRO, l'EUCROF a fait le point sur la progression de la mise en place de la nouvelle réglementation sur les essais cliniques et sur quelques axes à développer pour augmenter la compétitivité européenne. Enfin, Régis Pignol, responsable des opérations Pharmacologie Clinique chez Sanofi, a indiqué que « La France n'a pas à rougir de sa situation pour maintenir et accroître sa place dans la recherche clinique... »



## ATELIERS RECHERCHE CLINIQUE

### Atelier n°1 : « Récentes avancées réglementaires : état des lieux et impacts »

L'atelier a été réalisé sous la direction de Sophie Dufourmantelle, Xavier Fournie et Mirella Laguerre-Charpentier de l'AFCROs, avec les interventions de François Lemaire (Chargé de mission DGS) sur les comités de protection des personnes (CPP), d'Hélène Coulonjoux et de Nicolas Hincelin (DGOS) sur la convention unique et de Nathalie Beslay (Cabinet Beslay+ Avocats) sur la MR003. L'objectif était de réaliser l'état des lieux des récentes avancées réglementaires et de leurs aspects opérationnels.

A l'occasion de la journée de la recherche clinique 2016, l'AFCROs avait émis une série de recommandations concernant les investigateurs, les CPP et la convention unique hospitalière. L'atelier de 2017 a permis de faire le point sur ces trois sujets.

**Les investigateurs :** L'AFCROs avait concentré ses propositions sur la formation, sur l'harmonisation des CV avec un format commun au niveau national et sur la mise en place d'une base de données centralisée des CV des investigateurs. Aucun progrès n'a encore été enregistré sur ces sujets.

**Les CPP :** Alors que le décret Jardé publié le 16 novembre 2016 a institué le tirage au sort des CPP, les discussions ont porté sur les aspects pratiques de ces nouvelles dispositions. Si les changements



induits sont nombreux, néanmoins toute la législation correspondante n'est pas encore disponible. Il est reconnu qu'actuellement, tous les CPP n'appliquent pas totalement les recommandations et peuvent présenter quelques lacunes méthodologiques en pharmacoépidémiologie. Il a été prévu que la DGS établisse des discussions avec les CPP afin de leur permettre d'adapter leur fonctionnement à la nouvelle réglementation. Dans ce cadre, il est demandé aux membres de l'association de faire remonter tout problème rencontré avec les CPP. L'AFCROs en alertera alors la DGS afin qu'elle puisse ajuster les informations données aux CPP.

L'AFCROs demande que les études d'extension et les études ancillaires soient prises en charge par le CPP déjà tiré au sort pour l'étude initiale. Est également requise la possibilité de pouvoir réintégrer les documents (questionnaires patients, CRF) dans ces dossiers. Enfin, l'AFCROs demande à ce que la DGS consulte l'association pour les prochains décrets et amendements.

**Les hôpitaux et la convention unique :** L'arrivée de la convention unique hospitalière a généré des améliorations, avec une réduction importante des délais qui se sont fortement réduits l'année dernière. L'enquête réalisée tous les deux ans par le LEEM sur l'attractivité de la recherche clinique française montre que les délais de signatures des conventions hospitalières se sont réduits de 27 % en 2016. Ce pourcentage atteint même 33 % pour les CHU<sup>1</sup>. La convention unique V2 est déjà applicable aux structures privées. L'association s'interroge sur l'existence de recours lorsqu'un établissement ne suit pas les délais de contractualisation prévus dans le décret relatif à la convention unique. Se posent aussi les questions des appels d'offres et de l'accréditation des structures tierces. Enfin, il n'est pas prévu, pour l'instant, que la convention unique hospitalière puisse s'appliquer aux études non interventionnelles.





Par ailleurs, la DGOS ne fournira pas de recommandations sur le calcul des contreparties versées à l'établissement hospitalier. L'AFCROs a proposé au LEEM de mettre en place un groupe de travail sur ce sujet.

L'AFCROs propose aussi de jouer un rôle d'alerte auprès de la DGOS. Ses membres sont appelés à lui faire remonter les éléments positifs et les dysfonctionnements qu'ils pourraient identifier. Ces informations seront ensuite relayées à la DGOS par l'AFCROs. L'association a aussi demandé à la DGOS d'être consultée sur les prochains amendements et arrêtés relatifs à la convention unique hospitalière.

**La MR003 :** La méthodologie de référence MR003, qui concerne les recherches nécessitant une non opposition du patient après avoir réalisé une information individuelle, a été l'objet de riches débats. Alors que celle-ci s'applique aux essais cliniques par grappes, aux recherches visant à évaluer les soins courants et aux recherches non interventionnelles, les échanges ont mis en évidence le fait que les études rétrospectives sont exclues de son champ d'action. Ce constat va être remonté à la CNIL afin que la disposition soit amendée.

Les questions se sont aussi concentrées sur les designs d'études non interventionnelles faisant appel à la sollicitation directe de patients (gestion des coordonnées patients par des tiers et contacts direct patients par diverses technologies) qui semblent exclus de la MR003. Se sont aussi posées les questions de la notion de consentement et de reconnaissance de la validité d'un e-consentement.

Les échanges ont permis de préciser que les grilles d'analyse de risques doivent être élaborées projet par projet. Ils ont aussi mis en évidence des nécessités de clarification. Ainsi les PASS peuvent faire partie de la MR003 tandis que les systèmes de pharmacovigilance en sont exclus. Les durées de conservation des données semblent rester fixées à quinze ans. Les transferts de données hors EU, quant à eux, ne sont apparemment pas simplifiés.

Dans ce contexte, l'AFCROs va finaliser un système de questions/réponses afin de résoudre ces différentes difficultés techniques. Celui-ci sera transmis à la CNIL pour validation et mis à la disposition des membres de l'association. La mise en place d'un guichet permettant de consulter la CNIL en cas d'hésitations et de questions sur le triage des études sera aussi demandée. La maîtrise des délais de réponse est également pivotale au maintien de la compétitivité française.



« Si les aspects positifs de ces évolutions réglementaires et l'inévitable courbe d'apprentissage face à la nouveauté ont bien été actés, de nombreux challenges ont émergé des discussions. On relèvera en particulier le champ d'application, la gestion des délais de réponse, la résistance au changement, la non-compliance et les sur-exigences de certains établissements ou CPP, les zones d'ombre voire certaines incohérences réglementaires. Des réponses ont pu être obtenues pour nombre de questions mais certains points restent à clarifier. Les échanges de l'atelier permettront d'enrichir et poursuivre la discussion avec des

autorités vivement intéressées par ces retours utilisateurs, tout en rappelant aux acteurs leur autonomie et responsabilités dans l'analyse, l'interprétation et la mise en application des textes. Parmi les plans d'actions proposés figurent des suggestions immédiates d'amélioration des textes, une liste de questions/réponses à soumettre pour validation à la CNIL une remontée des anomalies constatées sur le terrain par nos membres et le souhait d'être encore plus consultés en amont dans la revue des projets de textes » conclut Xavier Fournie, représentant de l'AFCROs.

(1) Enquête 2016 sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale. LEEM - février 2017  
[http://www.leem.org/sites/default/files/LEEM-Enque%CC%82te-2016\\_synthe%CC%80se%20VF%20-%20152%20Mo.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/LEEM-Enque%CC%82te-2016_synthe%CC%80se%20VF%20-%20152%20Mo.pdf)

## Atelier n° 2 : « Les patients au cœur de la recherche clinique »

L'atelier animé par Alain Baleyrier, Aveline Barnasson et Michel Lévy de l'AFCROs s'est déroulé en trois temps avec pour objectif d'envisager les évolutions possibles des interactions entre spécialistes de la recherche clinique et associations de patients pour favoriser leur implication dans la recherche clinique.

**Répertoire des associations de patients :** L'atelier a débuté par une synthèse des entretiens réalisés en 2016 pour la constitution du répertoire des associations de patients acceptant de travailler avec les membres de l'AFCROs dans le cadre des études relatives aux pathologies qui les concernent. Plus de cent associations ont été jointes et 36 d'entre elles ont répondu favorablement à la proposition de l'AFCROs. Celles-ci couvrent l'ensemble des aires thérapeutiques. Dès la mi-février, le répertoire de ces 36 associations sera mis à la disposition des adhérents sur le site de l'AFCROs. Seront disponibles les coordonnées de la personne à contacter, la fiche de présentation de l'association, ses travaux, son profil et ses moyens.

**Les modalités d'intervention des associations de patients :** Une table ronde a permis de développer ce que les associations peuvent apporter dans la préparation et dans la réalisation des études cliniques. Deux représentants d'associations de patients, Carole André (AFM) et Roger Charlier (Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux), deux représentantes d'industriels promoteurs, Anne-Sophie Chalandon (Sanofi-Genzyme) et Danielle Merle (Boehringer Ingelheim), d'un investigateur, Catherine Petit (Centre hospitalier sud-francilien), un méthodologiste, le professeur Eric Vicaut (GH Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal) et une psychoclinicienne, Claire-Cécile Michon, psychologue conseil de l'AFM, ainsi que l'ensemble des participants de l'atelier ont donné leur point de vue sur les modalités d'implication des patients dans les différentes étapes de la gestion d'un projet de recherche clinique.

Le premier niveau d'intervention possible des associations est à l'évidence l'aide à la rédaction et/ou à la validation des documents destinés aux patients (formulaire, notice d'information...).

Les associations de patients présentes se sont aussi déclarées prêtes à aider au recrutement en relayant les informations sur l'existence d'un essai auprès de leurs adhérents. Elles peuvent également donner leur avis sur l'acceptabilité par les patients des

contraintes que peuvent imposer leur participation à une étude (nombre et nature des examens prévus dans l'essai, autoquestionnaires à remplir...).

L'accent a aussi été mis sur la nécessité d'informer les patients sur la progression de l'étude à laquelle ils participent. Cette opération pourrait être réalisée sous la forme de newsletters et/ou de la mise en place d'un site internet dédié et peut contribuer au maintien des patients dans l'essai. L'information doit aussi être prolongée au-delà de l'essai (résultats de l'étude, existence d'ATU, autres études prévues avec le même médicament...) pour permettre aux patients de savoir s'ils pourront avoir accès à ce traitement.

•••>



•••> **Les actions à venir dans les six mois :** Afin de concrétiser la collaboration entre AFCROs et associations de patients, les premières actions à mettre en place doivent se centrer sur le partage des savoirs et sur la formation. Les associations présentes ont exprimé le besoin de mieux connaître les étapes du développement d'un médicament, les conditions pratiques du déroulement d'un essai clinique, les contraintes de la méthodologie d'un essai clinique (randomisation, double aveugle...). Elles souhaitent aussi mieux connaître le rôle des différents acteurs impliqués (CRO, promoteurs, investigateurs...).

L'AFCROs va aussi préparer une charte éthique formulant des recommandations sur les modes de collaboration entre associations de patients, CROs et promoteurs (types d'informations échangées, définition du périmètre de la collaboration...). Dans cette optique, un groupe de travail a été constitué avec cinq associations de patients, deux industriels et un médecin membre d'un CPP qui apporteront leurs contributions aux membres de l'AFCROs.



## Atelier n° 3 : « L'évaluation clinique dans le nouveau règlement européen du dispositif médical »

L'atelier animé par Laura Berghmans et Fabien Leclercq, avec Jean-Sylvain Larguier, Jean-Pierre Meunier et Patrick Blandin du groupe DM de l'AFCROs, a accueilli Pascale Cousin, directrice des affaires réglementaires du SNITEM pour faire le point sur les changements introduits par la nouvelle réglementation européenne sur les dispositifs médicaux. Celle-ci étend le périmètre de l'évaluation clinique en la rendant dorénavant obligatoire pour tous les dispositifs médicaux ou apparentés, leurs composants, les logiciels intégrés et les dispositifs sur mesure industriels. L'évaluation clinique, au sens du règlement, consiste ainsi à prouver les exigences essentielles en termes de performance et de sécurité. Celle-ci doit être réalisée par des évaluateurs qualifiés et mise à jour tout au long du cycle de vie du dispositif.



La nouvelle réglementation européenne introduit aussi de fortes restrictions sur l'équivalence. Les équivalences techniques, biologiques et cliniques devront être montrées par rapport à un seul produit. Si ce dernier est issu d'un autre fabricant, la société proposant le nouveau dispositif doit prouver qu'elle dispose d'un accès à ses données de conception.

En pratique, la norme ISO 14155 qui traite des bonnes pratiques cliniques pour évaluer la sécurité ou les performances des dispositifs médicaux à des fins réglementaires, peut être utilisée pour se conformer aux exigences essentielles de la nouvelle réglementation. La procédure a aussi été renforcée pour démontrer la conformité dans le cas des dispositifs médicaux de classe IIb

actifs et de classe III implantables. La nouvelle réglementation prévoit également que l'évaluation clinique sera vérifiée à la fois par un organisme notifié et par un panel d'experts.

Une procédure de soumission électronique centralisée sera mise en place pour les essais se déroulant dans plusieurs pays européens. Celle-ci sera proposée initialement sur la base du volontariat et deviendra obligatoire au bout de sept ans pour toutes les investigations cliniques.

La nouvelle réglementation prévoit un renforcement du suivi clinique et de la surveillance après commercialisation du dispositif médical. Toutes les classes de dispositifs médicaux devront faire l'objet d'une collecte proactive des données cliniques après leur mise sur le marché (rapport de suivi clinique après commercialisation - Post Market Clinical Follow-up).

Actuellement, le texte de la réglementation est quasi-définitif et ses traductions dans les différentes langues de l'UE sont en cours. La publication et l'adoption de la nouvelle réglementation devraient intervenir dès cet été, ce qui ouvrira une période de transition de trois ans au terme de laquelle tous les dispositifs déjà dotés du marquage CE devront avoir été mis en conformité. Cette disposition implique une refonte des dossiers techniques de la quasi totalité des dispositifs d'ici trois ans, nécessitant un travail réglementaire et d'analyse clinique important avec, le cas échéant, la mise au point d'études.

Enfin, il faudra faire attention au choix de l'organisme notifié qui va accompagner l'industriel dans la certification pour l'obtention du marquage CE. Actuellement, seuls 19 d'entre eux ont pris un engagement de conformité avec le nouveau règlement européen.

## Atelier n° 4 : « Evolutions récentes et en cours des guidelines pour les études de phase I en France »

L'atelier réalisé sous la direction de Fabrice Beauchêne et de Michel Pautrat de l'AFCROs a fait le point sur les requis précliniques nécessaires avant le passage en phase 1, sur les évolutions des règles en France et sur les projets de changement de la réglementation européenne avec les interventions d'Yves Donazzolo (Eurofins Optimed), du professeur Claude Dubray (CIC de Clermont), de Roy Forster (Citox-Lab) et de Denis Gossen (Aepodia).

La version 2 de l'ICH M3 reste la ligne directrice concernant les éléments essentiels pour le dossier de phase 1. Y sont décrites les exigences toxicologiques non cliniques aux différentes étapes du développement clinique. Par ailleurs, les lignes directrices mises en place par l'Agence européenne

du médicament en septembre 2007 ont fourni des guides pour identifier les facteurs de risques en se basant sur les mécanismes d'action et la cible moléculaire du médicament et pour justifier la pertinence du modèle animal choisi.

En France, le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) mis en place à la suite de l'accident survenu à Rennes en janvier 2016 a émis une série de recommandations avec notamment la nécessité de préciser l'indication thérapeutique cible et de disposer de données avec une gamme de doses assez large et susceptible de prédire une future efficacité thérapeutique. Les bilans pratiques lors de la sélection des volontaires devraient aussi inclure des tests neuropsychologiques et des tests cognitifs. Les recommandations du CSST soulignent aussi l'importance des analyses

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour décider de passer au palier de dose suivant. Elles mettent l'accent sur la nécessité de prévoir la possibilité de réadapter les posologies en fonction des données issues des volontaires déjà inclus dans l'étude.

Au niveau de l'Agence européenne du médicament, le plan préliminaire de recommandation émis en novembre dernier estime que l'exposition au principe actif, et non plus la dose, est déterminante chez l'homme et chez l'animal. Il privilégie notamment la recherche de la dose pharmacologiquement active plutôt que celle de la dose maximale tolérée et recommande la recherche et l'utilisation de biomarqueurs.

Les discussions ont ensuite souligné les problèmes de compétences et de spécialisation que pose le tirage au sort des CPP instauré par le décret d'application de la loi Jardé publié le 17 novembre 2016. La question se pose en particulier en oncologie, où les premiers essais sur l'humain impliquent souvent des patients.



## Atelier n° 5 : « Réglementation de l'e-santé »

L'atelier animé par Claude Touche et Bertrand Le Bourgeois de l'AFCROs regroupait un panel varié d'orateurs : l'avocat conseil en e-santé Pierre Desmarais a tout d'abord rappelé le cadre réglementaire en vigueur. Son intervention était suivie des avis et témoignages d'industriels de la santé : Pierre-Yves Lastic (Sanofi) ; Philippe Quique (AG2R La Mondiale), Denis Correia et Emmanuel Novice (Claranet e-Santé : Hébergeur de Données de Santé à caractère personnel) et David Sainati (Medappcare : labellisation d'applications mobiles en Santé).

Alors que la santé connectée prend une place croissante avec une multiplication des modes de



collecte (capteurs d'activité, applications mobiles, dispositifs médicaux connectés ou non...) et une diversification des usages des données de santé, l'atelier visait notamment à faire le point sur les possibilités ouvertes par l'e-santé et sur les obligations réglementaires que doivent remplir les laboratoires, les CROs, les professionnels de santé et les associations de patients. Dans ce domaine, les réglementations, nombreuses et en constante évolution, émanent de l'Union européenne et de la France. Si certains organismes gouvernementaux, à l'image de la Cnil, peuvent émettre des recommandations, celles-ci n'ont cependant pas de valeur légale. Le Règlement Européen Général sur la Protection des Données (« RGPD ») sera applicable à toutes les entreprises de l'UE à compter du 25 mai 2018. Il introduit de nouveaux droits

pour les individus et de nouvelles obligations pour les organismes, mais aussi ce qui est nouveau pour leurs sous-traitants comme les hébergeurs de données ou les CROs. Entre autres choses, le RGPD recommande de prendre en compte la protection des données dès la conception, et de mener des Etudes d'Impact sur la Vie Privée. Il oblige les sociétés et leurs sous-traitants à désigner un Data Protection Officer. Enfin, les violations de données devront être notifiées aux autorités sous 72 heures.

L'esprit de la réglementation européenne par rapport au stockage et au traitement des données personnelles vise d'abord à contrôler la pénétration des GAFAs (Google, Apple, Facebook, Amazon). Néanmoins, si la réglementation atteint son objectif, elle rend la mise en conformité et la certification d'applications et de procédures plus difficiles pour des structures de taille plus réduite, à l'instar des CRO.

Parallèlement, les assureurs commencent à labelliser des applications et des objets connectés pour la prévention car ils misent sur les économies que ceux-ci peuvent générer à terme en maintenant les assurés en meilleure santé. Cependant, ces labellisations n'incluent pas les capteurs présents dans l'objet connecté pour des raisons de coût. De plus, les objets connectés ne disposent pas de référentiel réglementaire. Il existe uniquement un référentiel conseillé par la HAS.



## Atelier n° 6 : « Logistique des essais cliniques : transport à température dirigée des médicaments expérimentaux »

L'atelier animé par Nicolas Le Rudulier de l'AFCROs a accueilli les interventions de Michel Dufros (Berlinger), Jean-Rémy Rougier (Vialto TSE BioTrans), Ian Holmes et Bruno Pape (Peli Biothermal), Ester Van Den Bossche, Antoine Haulotte et Olivier Cena (UPS), Vanessa Lavabre et Sébastien Roques (Sanofi). Industriels, transporteurs et CROs ont fait le point sur les éléments nécessaires à une bonne

maîtrise des transports à température dirigée des médicaments expérimentaux.



Aujourd'hui, les évolutions de l'électronique et de l'informatique permettent d'avoir une gamme d'outils performants pour la gestion des températures mais aussi pour l'ensemble des éléments relatifs à la chaîne logistique. Il existe aussi une large palette de solutions capables de s'adapter aux besoins du client en termes de technique, de logistique ou de coût. Parallèlement, l'organisation de la chaîne logistique a enregistré une augmentation des réglementations applicables (Certipharm, CEIV Pharm, ISO14000 ...) à chaque acteur qui s'est répercutée sur les coûts. Les évolutions récentes

incluent la mise à disposition de caisses mono configuration intégrant des solutions d'acquisition de données de température et la possibilité d'intégrer des sondes RFID pour transmettre instantanément les données de température.



## Atelier n° 7 : « Ouverture des bases de données médico-administratives »

L'atelier animé par Mohammed Bennani et Antoine Lafuma de l'AFCROs s'est intéressé à la nouvelle réglementation de l'accès au Système National des Données de Santé (SNDS), avec la participation de Jeanne Bossi Malafosse (JBM Avocats), d'Yvanie Caillé (Institut des données de santé), de Mylène Girard (DREES), de Marcel Goldberg (Inserm – UVSQ), de Caroline Bonnet (ORS Bourgogne Franche-Comté) et de Frédérique Lesaulnier (INSERM - ITMO Santé Publique).



L'article 193 de la loi de modernisation du système de santé de janvier 2016 a ouvert l'accès des bases de données médico-administratives pour la recherche, les études, l'évaluation en santé et l'appariement entre les données du système national et les données produites par les chercheurs. Cette ouverture concerne les organismes publics mais aussi les entreprises privées, sous conditions. Deux décrets afférents à cette disposition ont été publiés en décembre 2016. Le premier organise l'accès des organismes publics au SNDS tandis que le second modifie la loi Informatique et Libertés pour permettre d'y accéder avec un numéro national d'identification tel que le numéro de sécurité sociale.

Dans la pratique, le SNDS contiendra les données de l'assurance maladie, les données des établissements de santé dès avril 2017, ainsi que les causes médicales de décès dès juin 2017. Les données des Maisons départementales des personnes handicapées y seront aussi incluses à terme, ainsi que des échantillons représentatifs des données de remboursement des organismes d'assurance maladie complémentaire.

L'ensemble des décrets définissant le circuit des demandes d'accès au SNDS devraient être disponibles fin avril 2017. Les demandes standard concernant des projets de recherche impliquant la personne humaine avec des données de santé à caractère personnel devront être adressées à



un guichet unique, l'Institut national des données de santé (INDS). Celui-ci disposera alors de sept jours pour saisir le CPP et assurera aussi la transmission de la demande au Comité d'expertise pour les recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé (CEREES). Ce comité qui remplace le CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé) possède un périmètre allant au-delà des missions habituelles de ce dernier. >>>

- > Il aura notamment à se prononcer sur l'intérêt de santé publique du projet. En cas de non réponse ans un délai d'un mois, l'avis du CEREES est réputé comme favorable. Le projet peut ensuite être soumis à la CNIL qui dispose de deux mois pour se prononcer. En cas d'absence de réponse au bout de ces deux mois, l'avis est aussi considéré comme favorable. Trois sortes de demandes simplifiées sont également prévues et la CNIL est en train de mettre en place une nouvelle méthodologie de référence, la MR004.

Plusieurs actions doivent encore être mises en place et nécessiteront une attention particulière dans les prochains mois. Il s'agit notamment de la finalisation de l'organisation de l'INDS et de la création du CEREES qui doivent encore faire l'objet de plusieurs arrêtés. L'intérêt de santé publique ainsi que la détermination du tiers d'appariement et du tiers de confiance sont en cours de définition. Les discussions se poursuivent aussi pour déterminer le modèle économique et les coûts de mise à disposition. La Cnamts souhaiterait instaurer une redevance. Le processus de certification des bureaux d'étude n'est pas encore connu. Enfin, restent aussi à définir les modalités techniques et pratiques d'accès. Actuellement, l'accès au PMSI s'effectue via le centre d'accès sécurisé aux données (CASD) et une plateforme spécifique est prévue pour permettre aux chercheurs d'accéder aux bases médico-administratives. Le



recours à des opérateurs privés capables de proposer un environnement complètement sécurisé à des standards très élevés est aussi envisagé.

## ATELIERS MONITORING

### • « Evolution du monitoring dans un environnement RBM et technologique »

Depuis l'avènement du Risk Based Monitoring (RBM - monitoring adaptatif basé sur le risque)



en 2013, le monitoring des essais et ses fonctions rattachées évoluent. L'analyse des données critiques et les outils technologiques utilisés pour le RBM ont changé les modes de saisie et de suivi des données. L'atelier animé par Sylvie Pierangeli (BMS), Nacera Krouri et Adeline Meilhoc (AFCROs) a développé les points de vue d'une CRO, d'un promoteur et d'une entreprise de technologie sur les évolutions que le RBM peut induire au niveau des métiers de la recherche clinique et de l'organisation des CRO. L'atelier a d'abord expliqué les origines du RBM, sa déclinaison dans les entreprises ainsi que les personnels, les technologies et les stratégies associées. Un des éléments clés à retenir est l'importance du quality by design. Par ailleurs, le RBM ne se limitant au monitoring, sa mise en place nécessite de réfléchir très en amont et de prendre en compte les outils à utiliser, les

sites investigateurs et l'impact global sur les organisations. Les méthodes utilisées pour la mesure de la performance et de la réussite jouent aussi un rôle important. De nombreuses questions sont néanmoins restées en suspens concernant la validation et le cadre réglementaire des données de santé.

### • « Cartographie des différentes fonctions d'ARC »

L'atelier animé par Nathalie Amar, Olivia d'Almeida et Céline Grunhec (AFCROs) et Violette Menguy (Roche) a réuni un public présentant des profils très variés (ARC, chef de projet, techniciens de laboratoire, recruteurs, formateurs) qui souhaitait appréhender toutes les facettes du métier d'ARC et /ou



renforcer ses connaissances sur ses possibilités d'évolutions. Les échanges ont permis de démontrer la pluralité des fonctions et des types d'ARC (remote, terrain, international...) avec, à chaque fois la terminologie spécifique utilisée selon le type de société (CRO ou laboratoire). Face à un marché en forte évolution avec une place importante de l'externalisation, différentes passerelles sont possibles entre CRO et laboratoire. En termes d'évolution, les ARC peuvent prétendre à progresser vers des postes d'ARC manager, de chef de projet, de ressource manager ou encore de MSL (medical science liaison). Les intervenants ont aussi souligné la nécessité de bien choisir la structure (CRO, laboratoire, hôpital) en fonction de ses objectifs d'évolution de carrière.



• « Monitoring dans les essais de dispositifs médicaments versus médicaments : similitudes et différences »

L'atelier animé par Karine Posada et Frédéric Billaut (AFCROs) s'est intéressé aux similitudes et aux différences existant entre le monitoring des essais cliniques de médicaments et des essais cliniques de dispositifs médicaux. Les types d'investigations cliniques et leurs spécificités réglementaires propres ont été définis, avec pour chacun, la présentation des différences entre médicament et dispositif médical. Hormis la taille des études réalisées pour les médicaments, les deux types d'essais et leurs modes



d'opération s'avèrent de plus en plus similaires. Quelle que soit l'étude, la communication se positionne comme le critère majeur et doit être mise en place de façon optimale dès le début des travaux. ARC et PM sont ainsi les pierres angulaires de la communication avec le promoteur, comme avec les centres. Ils vont avoir à jouer un rôle de soutien et de présence dans toutes les phases de l'étude. Leurs qualités d'écoute, d'interaction et d'accompagnement sont indispensables au bon déroulement de l'étude. Par ailleurs, les différences les plus importantes ne s'observent pas entre médicament et dispositif médical mais entre études pré-commercialisation et post-commercialisation. Ce phénomène s'observe au quotidien pour les deux types de produits de santé, avec une pertinence des informations à suivre qui peut varier de

façon importante selon le statut du médicament (pré AMM, pré market ou post AMM, post market).

Outre une bonne préparation en amont, le dispositif médical va aussi nécessiter un accompagnement important et une plus grande attention portée aux médecins, à la fois en raison d'une expérience parfois moindre et de visites moins rapprochées dans le temps qu'avec le médicament. On se retrouve ici face à un facteur humain supplémentaire. Alors que les essais menés avec un candidat médicament visent à répondre directement à une question sur une pathologie ou un traitement, le dispositif médical requiert tout un cheminement de la part de l'utilisateur. Cette situation peut générer des biais et il est important d'évaluer aussi bien l'utilisation du dispositif et les déficiences associées à son mauvais usage que son effet attendu.



## PLÉNIÈRES

### • « La santé de demain : quand clinique et santé connectée se rejoignent »

Maladie intrusive sans traitement curatif, le diabète est aujourd'hui la première cause de dialyse et la première cause de cécité chez les moins de 50 ans. Tout au long de leur vie, les patients atteints de diabète de type 1 vont devoir surveiller leur glycémie plusieurs fois par jour pour pouvoir titrer ensuite la dose d'insuline à s'injecter. Avec le diabète de type 2, les patients peuvent être sujets à des pics de glycémie post-prandiale. Dans les deux cas, il est indispensable de pouvoir anticiper les risques d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie consécutifs à une mauvaise gestion du taux de glucose.

Les campagnes d'information et les dispositifs mis en place par les pouvoirs publics (recommandations de la Haute Autorité de Santé, service d'accompagnement Sophia de l'assurance maladie, plan Diabète...) sont nombreux, tout comme les associations de patients. En dépit de cette mobilisation considérable, de nombreux diabétiques restent toujours hors des cibles de traitement (hémoglobine glyquée inférieure à 7,5 en cas de diabète de type 1 et inférieure à 7 en cas de diabète de type 2). Seuls 40 % des diabétiques de type 1 et 59 % des diabétiques de type 2 atteignent ces objectifs.



Alors que les recommandations de la Haute Autorité de Santé stipulent que les patients sous insuline doivent mesurer leur glycémie au moins quatre fois par jour pour titrer la dose nécessaire à s'injecter, les données disponibles indiquent que seuls 35 % d'entre eux s'y conforment. Ici, les contraintes liées aux lecteurs

de glycémie disponibles restent un obstacle important. Ces appareils utilisent des dispositifs auto-piqueurs et la répétition des piqûres quatre à six fois par jour s'avère rapidement douloureuse. L'opération est aussi stigmatisante pour le patient tandis que les résultats ne sont pas toujours aisés à interpréter. C'est dans ce contexte que le programme Freestyle libre, fruit de dix ans de recherche du groupe Abbott, est maintenant disponible en France.

Présenté par Philippe Emery, directeur général de la division France d'Abbott Diabetes Care, ce programme propose un système flash d'automatisme du glucose qui permet de s'affranchir du



système classique associant piqûre au bout du doigt et lecture via l'utilisation de bandelettes. Le dispositif se compose d'un petit capteur de la taille d'une pièce de deux euros que le patient s'applique sur la partie supérieure de l'arrière de son bras. Le capteur, d'une durée de vie de 14 jours, va alors permettre de mesurer le taux de glucose chaque minute. Ensuite, il suffit au patient de passer le lecteur sur la zone où est implanté le patch pour contrôler son taux de glucose, s'affranchissant ainsi des inconvénients et des douleurs consécutives aux piqûres répétées. Avec cette simple lecture, le diabétique récupère le profil de ses données de glycémie des huit dernières heures. FreeStyle Libre, dont le coût se

chiffre à 60 euros, propose ainsi un système d'automatisme du glucose capable de se positionner comme un dispositif de rupture à la fois par rapport à la qualité de vie du patient et par rapport à sa relation avec son médecin. Actuellement, le dispositif est commercialisé par internet via un système sécurisé intégré au site du groupe Abbott. Sa demande de remboursement est encore en cours d'évaluation à la HAS qui a évalué la population cible de FreeStyle Libre à 300 000 patients.



•••> • « Quel pays pour vos essais cliniques ? »

La recherche clinique est soumise à une compétition internationale accrue, où l'accès aux patients, la qualité des données, les délais administratifs et l'environnement réglementaire constituent quelques uns des critères déterminants. Dans ce contexte, l'AFCROs, en partenariat avec la fédération européenne des CRO, l'EUCROF, vient de réaliser une enquête sur les principaux paramètres déterminant le choix des pays dans lesquels un essai va être mis en place.

L'étude menée entre le 15 novembre 2016 et le 2 janvier 2017 a permis de recueillir 38 questionnaires, 10 émanant de sociétés françaises et 28 de sociétés représentant un total de 17 pays

(Allemagne, Australie, Belgique, Etats-Unis, Israël, Japon, Italie, Suisse ...). Les répondants sont en majorité des patrons de CRO, des directeurs médicaux ou des chefs de projet et représentent des sociétés employant entre 100 et 1 000 personnes. Le bilan de l'enquête, qui a été présenté par Michel Lévy (AFCROs), montre une très faible participation de l'industrie. Ce résultat a été jugé décevant, puisque ce sont les laboratoires pharmaceutiques qui sélectionnent les pays dans lesquels les essais sont réalisés. Parallèlement, le taux de réponse des CRO a atteint 68 %, introduisant un biais qui ne permet pas de tirer de conclusion directe de cette enquête.



Néanmoins, plusieurs tendances se dégagent. Les cinq critères jugés les importants dans le choix d'un pays sont la qualité des données recueillies, la rapidité des processus réglementaires,

la capacité de recrutement, le respect des engagements des investigateurs à délivrer ce qu'ils ont promis, ainsi que la compétence des équipes intervenant sur le site d'investigation. L'enquête a aussi interrogé les participants sur leur perception d'une série de paramètres de la recherche clinique dans leur pays (qualité des hôpitaux, rapidité des processus réglementaires, facilité à contracter, rapidité de recrutement, respect des engagements des investigateurs, coût des investigateurs...). Si aucune donnée tangible ne peut en être extraite, les impressions restituées indiquent que les Français sont globalement plus critiques et plus sévères à l'égard d'eux mêmes que les autres pays occidentaux, les pays d'Europe de l'Est ou les pays d'Asie représentés dans l'enquête. Ainsi, la majorité des répondants étrangers, contrairement aux répondants français, jugent que la capacité à contracter dans leur pays ne pose pas de problème. Cette perception devrait néanmoins s'améliorer dans l'Hexagone avec la mise en place de la convention unique hospitalière. La France présente aussi l'avantage de ne recourir qu'à un seul comité d'éthique central. En termes de recrutement, les pays d'Europe de l'Est et les pays d'Asie considèrent qu'ils recrutent facilement, contrairement à la France et aux autres pays occidentaux. Quels que soient les pays concernés, le coût des honoraires des investigateurs n'est généralement pas considéré comme un problème. Enfin, Etats-Unis, Royaume-Uni et Allemagne se placent dans le trio de tête des autres pays dans lesquels les participants de l'enquête déclarent souhaiter réaliser leurs essais cliniques. Des pays, dont Michel Lévy souligne qu'ils ne sont ni moins chers, ni dotés de processus plus simples qu'en France. Ces différentes perceptions indiquent que la France semble avoir de bons résultats sur la qualité et la modernité de ses hôpitaux. Les coûts n'apparaissent pas non plus comme un obstacle mais la rapidité de recrutement y est moindre. En conclusion, les professionnels de la recherche clinique et les autorités doivent être extrêmement vigilants afin d'améliorer en permanence la qualité et le processus de la recherche clinique en France. Outre une simplification et une optimisation des structures, cet objectif nécessite aussi une communication positive sur les réussites de la France. Des évaluations supplémentaires seront nécessaires pour pouvoir disposer de données comparables d'une année à l'autre.

•••>

•••> • « Pour une amélioration de la recherche clinique en Europe »

Stephano Marini, vice-président de la Fédération européenne des CROs (EUCROF) qui regroupe 12 associations nationales européennes et 325 sociétés, a fait le point sur la progression du nouveau règlement européen sur les essais cliniques adopté en avril 2014 (Règlement n° 536/2014). Face à la chute du nombre des essais cliniques réalisés en Europe et à la percée importante de l'Asie dans le secteur, ce texte doit entrer en vigueur en octobre 2018. S'ouvrira alors une période de transition de trois ans qui durera jusqu'à l'automne 2021. La mise en place du portail européen unique pour la soumission des demandes d'autorisation ainsi que la nouvelle base de données européennes des essais cliniques devraient aussi être disponibles en octobre 2018. Leur développement sera précédé d'un audit indépendant qui débutera l'été prochain pour s'achever en novembre.



La mise en place du nouveau règlement devrait en particulier permettre une uniformité des procédures, avec un seul numéro pour l'essai clinique dans toute l'Europe et un contact unique à travers l'Etat membre rapporteur. L'EUCROF en attend notamment un raccourcissement des délais de contractualisation, une amélioration de la disponibilité des patients et de la conformité des sites, des investigateurs et des personnels aux bonnes pratiques cliniques. Dans cet objectif d'amélioration de l'efficacité de la recherche clinique en Europe, Stephano Marini a mis l'accent sur la nécessité d'un travail commun associant CRO, laboratoires, autorités réglementaires et investigateurs. Atteindre une homogénéisation des contrats dans les divers pays européens apporterait aussi des gains de temps et nécessite de se mettre d'accord sur un mode de contrat commun pour tous les pays de l'UE. Alors que les règles d'assurance des essais cliniques sont différentes selon les pays, l'harmonisation de ces règles dans l'UE constituerait une autre avancée importante.

tuerait une autre avancée importante.

L'EUCROF recommande également de développer les relations avec des patients devenus des participants de plus en plus informés et actifs. Des collaborations sont déjà en cours avec l'Académie européenne des patients EUPATI qui élabore des programmes d'éducation à la recherche clinique et des formations de patients experts. Celles-ci jouent un rôle majeur, un nombre croissant de patients étant sollicités pour participer à des comités d'éthique. La fédération européenne milite aussi pour l'introduction de modules dédiés à la recherche clinique dans les cursus médicaux et infirmiers afin de sensibiliser les futurs professionnels de santé à l'importance du respect des règles des études (signature, date, suivi, rendu dans les délais...).

•••> • « Sanofi et la recherche clinique en France »



Pour Régis Pignol, responsable des opérations Pharmacologie Clinique chez Sanofi, la réputation des hôpitaux, des professionnels de santé et des CRO en France n'est pas à faire. Mais si la France a été un pays de référence avec la loi Huriet, la compétition dans les essais est maintenant internationale. Concernant les récentes dispositions prises en France, Régis Pignol considère que la convention unique hospitalière est un élément positif qui accélère la discussion avec les sites et va continuer à améliorer la situation française. Il veut aussi voir de manière positive le décret d'application de la loi Jardé qui, en novembre 2016, a rendu obligatoire le choix des comités d'éthique par tirage au sort. Cette décision peut contribuer à lisser l'activité au niveau des CPP, mais il faudra veiller à ce que les comités aient effectivement la compétence pour étudier les dossiers qui leur seront attribués.

•••>

•••> Au niveau européen, l'arrivée du portail unique en 2018 va continuer à structurer l'UE. Elle devrait aussi contribuer à une saine émulation entre les Etats membres. A ce stade, la France doit être un pays moteur et doit démontrer qu'elle fait partie des pays qui maîtrisent la situation et respectent leurs engagements.

Parallèlement Sanofi est déjà actif au niveau des liens établis avec les associations de patients via des ateliers de patients ou la formation de patients experts à la lecture de protocoles et de notices de consentements éclairés pour donner leur avis. Un choix dont Régis Pignol a souligné l'importance pour pouvoir connecter très tôt les plans cliniques et les protocoles qui en découlent et les patients qui vont participer aux études. Le groupe est aussi très présent dans le digital. En effet, l'approche conventionnelle des essais cliniques où le patient doit se déplacer à l'hôpital pour son suivi génère souvent des contraintes lourdes. Le recours à des solutions digitales pourrait permettre de capturer à distance, directement au domicile du patient, le plus grand nombre de données possibles à distance. Ici, l'objectif est non seulement de faciliter l'adhésion du patient et l'inclusion dans les essais, mais aussi de toucher des catégories de patients qui n'ont pas la disponibilité pour se déplacer dans les hôpitaux et consacrer du temps à un essai clinique.



Néanmoins, si la France n'a pas à rougir de sa situation et des initiatives en cours pour maintenir et accroître sa place dans la recherche clinique, il lui manque une vraie volonté politique. Le pays dispose pourtant d'une filière complète avec ses hôpitaux, ses professionnels de santé et ses CRO, mais n'a pas encore réussi

à la valoriser et à potentialiser ses atouts. Pour Régis Pignol, il faudrait déclarer la recherche clinique d'intérêt national et avoir une vraie communication autour de cet enjeu. Parallèlement, il faut permettre aux investigateurs dans les hôpitaux de pouvoir dégager des marges et consacrer du temps à la recherche clinique. Les patients doivent aussi y adhérer et y voir une opportunité d'accès précoce à des traitements encore en développement. Sanofi continue à promouvoir la France et l'expertise des hôpitaux et des investigateurs français. C'est un travail de tous les instants, qui, pour Régis Pignol, nécessite un alignement des planètes entre laboratoires, CRO, investigateurs et politiques autour d'un objectif commun, avec le maintien et le respect des contraintes éthiques et réglementaires mais sans déployer des décrets et des applications qui pénalisent inutilement la recherche clinique.