

## **Recommandations pour la rédaction du protocole d'une recherche impliquant la personne humaine de type « hors produits de santé » (RIPH 1 - HPS).**

Le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du même code, sont définis dans une décision du Directeur Général de l'ANSM datant du 12 décembre 2016.

Les recommandations ci-dessous se basent sur les questions récurrentes soulevées lors de l'évaluation par l'ANSM des dossiers soumis par les promoteurs. Elles visent à aider ces derniers à améliorer le contenu de leurs dossiers pour qu'ils soient conformes à la réglementation et qu'ils répondent aux attentes de l'ANSM.

Par souci de clarté, la présentation de ces recommandations suivra les principales thématiques du protocole :

### **Objectifs de l'étude :**

- Présenter le rationnel de l'étude (rappel de la pathologie, les connaissances actuelles, les études en cours et leur limites, l'hypothèse émise, l'objectif recherché, les bénéfices attendus....).
- Définir clairement l'objectif principal de l'étude et préciser le critère de jugement ou d'évaluation principal.
- Définir les objectifs secondaires de l'étude ou déclarer l'absence d'objectifs secondaires. Définir les critères de jugement ou d'évaluation secondaires.

### **Design de l'étude :**

- Fournir un schéma de l'essai, résumant de façon schématique le design de l'essai et ses différentes étapes afin de faciliter la compréhension de l'essai.
- Préciser dans les critères d'inclusion la tranche d'âge (limite inférieure et le cas échéant limite supérieure) des patients/volontaires sains à recruter.
- Justifier l'inclusion de volontaires sains.
- Préciser dans les critères de non inclusion : « les femmes enceintes » et « les femmes allaitantes » sauf si l'essai s'adresse spécifiquement à l'une ou l'autre de ces populations ou s'il concerne exclusivement des participants du sexe masculin.
- Prendre en compte dans les critères de non inclusion les contre-indications / précautions d'emploi du produit de contraste ou du produit radiopharmaceutique au cas où l'utilisation de tels produits est prévue dans l'essai. Par ailleurs, la contre-indication à l'IRM devra figurer dans les critères de non-inclusion des essais faisant appel à cette technique d'imagerie médicale. Les différents facteurs de cette contre-indication à l'IRM (claustrophobie, présence d'éléments métalliques....) devront être listés dans une rubrique à part.

- Définir le nombre de participants (patients / volontaires sains) à recruter. Préciser, le cas échéant (selon les critères d'inclusion et le design de l'étude), le nombre de participants par groupe de patients, par bras de randomisation....
- Expliquer le déroulement de l'étude visite par visite (de la pré-inclusion à la fin de l'étude) en détaillant tous les actes pratiqués à chacune de ces visites. Les modalités de surveillance et de suivi des participants doivent être précisées et adaptées (en termes de nature et de fréquence) par rapport à l'essai.
- Résumer dans un tableau de suivi des participants à la recherche, la chronologie de toutes les visites (de la pré-inclusion à la fin de l'étude) et mentionner tous les actes pratiqués à chacune de ces visites. Distinguer les actes spécifiques à la recherche de ceux du soin courant/standard.
- Préciser les critères d'arrêt de l'étude pour un participant, ceux liés à l'investigateur et ceux liés aux participants eux-mêmes. Le suivi des participants sortis de l'étude est à expliciter.
- Préciser les modalités de levée d'insu (si applicable). Des instructions claires sur la levée d'aveugle pour un ou plusieurs participants en cas d'urgence doivent y figurer, afin de permettre à l'investigateur de lever l'aveugle sans l'accord préalable du promoteur si la sécurité des participants concernés est menacée.

### **Test de grossesse et Contraception :**

Lorsque le protocole prévoit l'inclusion de femmes en âge de procréer,

- Préciser dans les critères d'inclusion ou dans le déroulement de l'étude : la réalisation d'un test de grossesse avant inclusion pour les femmes en âge de procréer. En effet, il ne suffit pas de vérifier ce paramètre par le seul interrogatoire. Ceci doit être confirmé par un test de grossesse.
- Prévoir dans les critères d'inclusion une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer lorsque l'essai se déroule sur une longue période ou s'il comporte la prise de produits (médicaments, compléments alimentaires...) ou la réalisation d'actes qui sont souvent à proscrire en cas de grossesse (ex : imagerie médicale....).

### **Actes pratiqués :**

- Décrire brièvement le déroulement de tout acte médical pratiqué dans le cadre de l'essai et tout particulièrement les actes pratiqués spécifiquement pour les besoins de la recherche.
- Dans le cas spécifique de prélèvement sanguin, préciser la nature du prélèvement (veineux, artériel, capillaire) ainsi que le volume du sang prélevé par acte, par mois et sur l'ensemble de l'étude. Préciser distinctement le volume prélevé dans le cadre du soin courant et celui pour les besoins de la recherche. Ces informations sont notamment importantes quand les participants concernés sont des enfants. Dans ce cas notamment, les volumes prélevés par acte et par mois ne doivent pas dépasser les limites fixées dans les recommandations européennes<sup>1</sup> en fonction du poids des enfants.

---

<sup>1</sup> Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors -Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) N°536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use – revision 1 – 18 September 2017.

- Dans le cas spécifique des biopsies, préciser leur localisation, leur nature (tissu sain/tissu lésé/biopsie tumorale), le mode de prélèvement, la surface concernée, le nombre de biopsies ...
- Dans le cas spécifique de l'imagerie médicale irradiante (radiographie, TDM, TEP-TDM), préciser séparément la dose d'irradiation (exprimée en mSv) liée à la technique d'imagerie et celle liée au produit radiopharmaceutique en cas d'utilisation. La dose totale d'irradiation par acte et celle de l'ensemble de l'essai sont à calculer. Ces données sont à fournir distinctement pour les actes pratiqués dans le cadre du soin courant et ceux spécifiques à la recherche.
- Décrire en détail tout acte qui constitue l'objet même de l'essai (ex : une nouvelle technique chirurgicale.....).

### **Produits utilisés :**

- Fournir pour chaque produit testé objet de l'étude autre que ceux mentionnées à l'article L. 5311-1 du CSP (ex : complément alimentaire), une brochure investigateur et un dossier technique, le cas échéant, afin d'apporter la preuve de la qualité du produit et sa sécurité d'emploi dans les conditions de l'étude (à la posologie étudiée). Une exemption est accordée si le produit est commercialisé en Europe et qu'il est utilisé dans les conditions prévues dans le cadre de sa commercialisation. Dans ce cas, des données sur sa commercialisation (nom, date, pays....) sont à verser. En cas d'utilisation d'un placebo, une preuve de sa qualité et de sa sécurité d'emploi est à apporter.
- Fournir pour chaque médicament non expérimental/auxiliaire utilisé (dont les agents pharmacologiques), ne rentrant pas dans le cadre du soin courant mais utilisé spécifiquement pour les besoins de la recherche selon le protocole, la justification de son utilisation ainsi que la preuve de sa qualité et sa sécurité d'emploi dans les conditions de l'essai (ex : RCP, notice, publications scientifiques.....).
- Fournir le certificat de marquage CE et la notice d'utilisation de tout dispositif médical utilisé spécifiquement pour les besoins de la recherche. Une exemption est accordée aux dispositifs médicaux installés dans les structures médicales (hôpitaux, cliniques...) et utilisés dans le cadre des soins courants (ex : IRM, Scanner....).
- Fournir la preuve de marquage CE ou de la conformité aux normes en vigueur (ex : conformité électrique....) de tout appareil, non considéré comme un dispositif médical, utilisé spécifiquement pour les besoins de la recherche et qui est en contact direct ou indirect avec les participants de l'étude.

### **Sécurité et Vigilance :**

- Consacrer une section du protocole à la « Vigilance » de l'essai, conformément aux dispositions du CSP, notamment les articles R.1123-45 à R.1123-62.  
Cette section devra définir notamment les notions d'évènements et d'effets indésirables, les obligations de l'investigateur et celles du promoteur concernant la gestion et la déclaration de ces évènements et effets ainsi que la gestion des faits nouveaux et l'élaboration du rapport annuel de sécurité.
- Définir clairement le rôle de l'investigateur dans la gestion et la notification des évènements/effets indésirables. Le recueil de tous les évènements indésirables dans le cahier d'observation est à prévoir. Les effets indésirables graves (EIG) attendus sont à lister. Les évènements indésirables graves (EvIG) et les EIG doivent être notifiés au promoteur sans délai (à l'exception de ceux recensés dans le protocole ou dans la brochure investigateur comme ne nécessitant pas de notification sans délai). Les coordonnées du service de vigilance du promoteur (fax, mel...) pour la réception des notifications des EvIG et EIG doivent être mentionnées. Enfin, les modalités de suivi des EIG sont à préciser.

- Définir clairement le rôle du promoteur dans la gestion et la notification des évènements/effets indésirables. La déclaration par le promoteur à l'ANSM d'un effet indésirable grave inattendu (EIGI) ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger devra se faire sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.
- Discuter de la mise en place (ou non) d'un comité de surveillance des données de l'étude (CSI / DSMB). Ce comité devra être indépendant du promoteur et de l'étude. Sa composition doit être définie et adéquate (en termes de nombre de ses membres et leur spécialité). Les modalités de son fonctionnement (dont notamment la fréquence de ses réunions) doivent être bien définies. La charte du comité est à fournir en pièce jointe à la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC).

### **Bénéfices et Risques :**

- Préciser les bénéfices potentiels attendus de la participation des personnes incluses dans l'essai et lister en détail tous les risques qu'elles encourent de par leur participation y compris une éventuelle « perte de chance ».  
La notion de « perte de chance » pour les participants à l'essai s'attache aux éventuels risques encourus, découlant de l'objectif même de l'essai ou de son design, et liés au non suivi d'un soin courant ou au non recours à une pratique standard ou au non respect d'une stratégie thérapeutique validée...  
Discuter le rapport « bénéfices / risques » de l'étude en évaluant le niveau de risques encourus par les participants par rapport aux bénéfices potentiels attendus.

### **Etudes ancillaires :**

- Présenter les éventuelles études ancillaires dans une section à part en suivant le même plan et les mêmes recommandations.

### **Résumé du protocole :**

- Reprendre dans le résumé les principales sections du protocole dont notamment : le rationnel de l'étude, son objectif principal, les objectifs secondaires, les critères de jugement, les critères d'inclusion et de non inclusion, le déroulement de l'étude, le nombre de participants prévus et la balance bénéfices/risques. Ce résumé doit être cohérent dans sa forme et son contenu avec le protocole de l'étude.  
Le résumé doit être obligatoirement en français. Il fait partie des pièces à joindre à la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC).