

ANNEXE 1

DEFINITION D'UN ESSAI CLINIQUE

A1.1. Un essai clinique est toute étude systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains ; les essais cliniques de médicaments poursuivent trois objectifs essentiels : établir ou vérifier, selon le cas, certaines données pharmacodynamiques (dont le mécanisme d'action du médicament), thérapeutiques (efficacité et effets indésirables) et pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des substances actives).

L'essai peut soit être axé sur l'étude du médicament, soit avoir une visée fondamentale (recherche physiopathologique). Dans ce dernier cas, le médicament est utilisé comme agent réactif.

A1.2. Généralement, les essais cliniques sont divisés en quatre phases. Il n'est pas possible de délimiter ces phases avec précision et il existe des avis divergents quant aux modalités et à la méthodologie de ces quatre phases. Sur la base de leurs objectifs, les différentes phases des essais cliniques des médicaments peuvent cependant être définies brièvement comme suit :

a) Phase I :

premiers essais d'un médicament chez l'homme. La phase I a pour objectif d'évaluer la tolérance en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique. Un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du médicament chez l'homme sera établi.

Les essais de phase I incluent un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains. L'exposition au médicament est courte.

b) Phase II :

- la phase II A (phase II précoce) permet d'étudier, chez l'homme, la (les) propriété(s) pharmacodynamique(s) dont celles déjà mises en évidence chez l'animal. Elle a pour but également de parfaire la connaissance de la pharmacocinétique.

Les essais des phases II A incluent un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains. L'exposition au médicament est courte ;

- les objectifs poursuivis par la phase II B sont multiples et peuvent être :

- la mise en évidence de l'efficacité thérapeutique,
- la détermination de la posologie,
- l'étude des relations effets/concentrations circulantes,
- la mise en évidence des facteurs pouvant modifier la cinétique (affections concomitantes, terrains spécifiques),
- la mise en évidence d'effets indésirables à court terme.

Les essais de phase II B incluent un nombre limité de malades, souffrant de l'affection visée. Le groupe doit être le plus homogène possible. La durée d'exposition au médicament est habituellement courte ou peu prolongée.

c) Phase II

les objectifs poursuivis sont :

- la confirmation et l'extension des résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'emploi ;
- l'évaluation du bilan efficacité/sécurité à moyen et éventuellement à long terme ;
- l'étude des effets indésirables les plus fréquents ;
- l'observation des autres caractéristiques propres au médicament (par exemple, les interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, les facteurs, tel l'âge, pouvant modifier les résultats, etc) ;

Les essais de phase III nécessitent un nombre plus important de malades. La

- population retenue est moins homogène que pour les phases précédentes et les conditions lors de ces essais aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation. La durée de l'exposition est parfois longue. Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double insu avec randomisation, bien que d'autres schémas soient acceptables, notamment pour les essais de sécurité d'emploi à long terme.

d) Phases IV :

ces essais, réalisés après l'autorisation de mise sur le marché et dans les indications d'emploi prévues par celle-ci, visent à :

- affiner la connaissance du médicament,
- affiner la connaissance de la fréquence des effets indésirables,
- évaluer la stratégie du traitement,
- adapter la posologie pour des cas particuliers non pris en compte lors des essais précédents.

Les essais de phase IV nécessitent souvent un nombre très important de patients. La population retenue est peu homogène. Ils peuvent mettre en évidence des effets indésirables rares.

N.B. : les essais qui évaluent de nouvelles indications, de nouveaux dosages, de nouveaux modes d'administration, de nouvelles associations... doivent être considérés non pas comme des essais de phase IV mais comme des essais de nouveaux médicaments.

ANNEXE 2

DONNEES PREALABLES AUX ESSAIS CLINIQUES (PREREQUIS)

Les connaissances scientifiques dans les domaines chimique et pharmaceutique, technologique, pharmacologique, biologique, toxicologique sur le principe actif et (ou) la forme pharmaceutique concernée doivent être disponibles et évaluées par un ou des experts avant qu'un nouveau médicament soit soumis à des essais cliniques. L'ensemble des connaissances recueillies chez l'homme doit être pris en considération avant la mise en place de tout nouvel essai clinique

Ces connaissances sont dénommées prérequis dans l'article R.2029 du C.S.P., et doivent être synthétisées par le promoteur sous la forme d'une brochure pour l'investigateur, qui doit contenir également les références des principaux travaux exploités pour cette synthèse. Sur demande, les rapports pharmacologiques et toxicologiques complets doivent être fournis.

Pour les médicaments contenant des produits biologiques ou dont la fabrication fait appel à de tels produits, il est indispensable de disposer de données concernant la garantie des sources de tissus et de liquides corporels d'origine humaine ou animale, l'identification des étapes du procédé de fabrication-extraction-purification de nature à éliminer-inactiver les virus et les agents de contamination non conventionnels et la mise en oeuvre d'études de validation prouvant l'efficacité desdites étapes (avis concernant les médicaments contenant des produits d'origine biologique ou dont la fabrication fait appel à de tels produits, J.O. du 23 février 1993) . Ces données sont à considérer au regard des connaissances scientifiques du moment et sont obligatoirement à actualiser en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

ANNEXE 3

PROTOCOLE D'ESSAI (et amendements au protocole)

A3.1. Un essai bien conçu repose essentiellement sur un protocole judicieusement étudié, bien structuré et complet.

A3.2. Le protocole doit être élaboré en collaboration entre le promoteur (moniteur, statisticien...) et l'investigateur ; l'arrêté du 2 novembre 1994 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (J.O. du 4 décembre 1994) précise que le protocole expérimental relatif aux analyses de biologie médicale effectuée au cours des recherches biomédicales doit être établi par concertation entre le promoteur, l'investigateur, le biologiste et le statisticien.

Toutes les parties concernées doivent dater et signer le protocole pour marquer leur accord sur les modalités de réalisation de l'essai (voir également chapitre 2 de ce guide).

A3.3. Le protocole doit contenir au minimum les informations figurant dans la liste ci-dessous, qui est adaptée aux essais de phase III ; cette liste devrait au moins être consultée pour tout essai d'une autre phase.

1) Informations générales :

- a) titre du projet, numéro d'identification du protocole, date de la version ;
- b) nom du promoteur et de(s) personne(s) responsable(s) de l'essai chez le promoteur (moniteur...) ;
- c) nom de l'investigateur (des investigateurs) cliniquement responsable(s) de l'essai et leurs compétences, nom des autres intervenants éventuels (médecin, biologiste, infirmière, statisticien, etc.) ;
- d) coordonnées du ou des centres en charge de la réalisation de l'essai (identification, adresse, téléphone) ;
- e) description du calendrier de l'essai, c'est-à-dire : durée prévue, dates de début et de fin.

2) Justification et objectifs :

- a) présentation de la pathologie et du médicament étudié ; état des connaissances concernant le traitement et la maladie, avec référence à la littérature pertinente ;
- b) objectifs de l'essai ; il sera précisé le caractère avec ou sans bénéfice individuel direct pour les personnes se prêtant à l'essai ;
- c) raison de la réalisation de l'essai et situation dans le plan de développement.

3) Ethique :

- a) considérations éthiques générales relatives à l'essai
- b) description de la façon dont les personnes se prêtant à l'essai seront informées et dont leur consentement sera obtenu
- c) dispositions particulières éventuelles concernant l'information des personnes et le recueil du consentement.

4) Conception générale et plan expérimental :

- a) description du type d'essai (essai contrôlé) et de la phase à laquelle il est rattaché ;
- b) description de la conception de l'essai (par exemple groupes parallèles, protocole en permutation croisée) et de la technique d'insu choisie (simple insu, double insu) ;
- c) description de la méthode de tirage au sort, y compris les procédures et les dispositions pratiques ;
- d) description d'autres mesures mises en oeuvre pour minimiser les biais.

5) Chronologie des visites et des examens prévus :

- a) durée totale du traitement, du suivi et définition des différentes périodes de l'essai (préinclusion, traitement,...) ;
- b) synoptique de la chronologie des visites et des examens prévus.

L'enchaînement des consultations et des examens doit tenir compte notamment des résultats des études de sécurité des médicaments, de l'évolution de la maladie en question et de la durée prévue du traitement.

6) Sélection des personnes se prêtant à l'essai :

- a) description des personnes participantes (patients, sujets sains), y compris âge, sexe, appartenance ethnique (si nécessaire au protocole), facteurs pronostiques, etc. ;
- b) description précise des critères de pré-inclusion ;
- c) critères exhaustifs d'inclusion, d'exclusion et de sortie d'essai.

7) Traitement :

- a) description précise du médicament étudié dans l'essai : dénominations spéciales ou scientifiques, forme pharmaceutique, composition quantitative et qualitative

en principes actifs, numéros de lot, date de péremption ; les certificats d'analyse des médicaments seront joints en annexe du protocole ;

- b) description du traitement administré au(x) groupe(s) témoin(s) ou de contrôle (placebo, médicament de référence, etc.) ; les informations fournies pour ces médicaments seront similaires à celles présentées au paragraphe a ;
- c) voie d'administration, doses, posologie, durée d'administration du médicament étudié contenant le principe actif et (ou) des médicaments de référence et placebos ; adaptation éventuelle de la posologie ;
- d) règles d'utilisation des traitements associés ;
- e) mesures mises en oeuvre pour assurer la sécurité dans le stockage et la dispensation des médicaments ;
- f) mesures permettant d'assurer et de contrôler le strict respect des prescriptions (vérification de l'observance du traitement) ;
- g) conditions d'interruption du traitement : raisons liées au traitement ; raisons liées au sujet.

8) Evaluation de l'efficacité :

- a) définition des critères d'évaluation ;
- b) description des variables enregistrées, de leurs méthodes de mesure et d'enregistrement ;
- c) dates et durées d'enregistrement de ces variables ;
- d) description des paramètres calculés à partir de ces variables (pharmacocinétiques, cliniques, biologiques, radiologiques, etc).

9) Evénements indésirables :

- a) méthodes d'enregistrement des événements indésirables
- b) dispositions à prendre en cas de complication
- c) modalités de notification des événements indésirables par l'investigateur au promoteur ; modalités de déclaration des événements indésirables par le promoteur à l'Agence du médicament, dans le respect des dispositions de l'article L.209-12 du C.S.P., de l'arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé (J.O. du 6 mars 1991) et de la recommandation du 12 septembre 1994 relative à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à un essai clinique (Bulletin officiel du ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville n°91/41 du 15 novembre 1994).

10) Statistiques :

- a) description détaillée des méthodes statistiques utilisées ;
- b) nombre total de sujets prévus pour l'essai ; justification de la taille de l'échantillon, y compris du choix des risques et des différences attendues avec la justification clinique ;
- c) niveau de signification choisi ;
- d) description de la façon dont il faut prendre en compte et analyser les exclusions et les sorties d'essai ;
- e) règles à suivre en cas d'arrêt de l'essai ;
- f) comptabilité et prise en compte des données manquantes ;
- g) description de l'équipe chargée de l'analyse statistique.

11) Considérations pratiques :

- a) plan détaillé et précis des diverses étapes et procédures en vue d'un contrôle et d'une surveillance aussi efficaces que possible de l'essai ;
- b) précisions et instructions concernant les écarts prévisibles par rapport au protocole ;
- c) répartition et coordination des tâches et des responsabilités au sein de l'équipe de recherche ;
- d) instructions données au personnel, y compris la description de l'essai ;
- e) adresses, numéros de téléphone etc., permettant de prendre contact à tout moment avec l'équipe de recherche ;
- f) considérations en matière de confidentialité, dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur ;
- g) description des règles d'arrêt d'essai pour les personnes se prêtant à l'essai, ou pour l'ensemble de l'essai.

12) Recueil et traitement des données :

- a) procédures de recueil, de gestion et de traitement des données concernant les effets du ou des médicaments expérimentés et les événements indésirables ;
- b) procédures pour la tenue des fichiers, des dossiers et du cahier d'observation de chaque participant à l'essai. Les informations doivent permettre une identification aisée de chaque personne se prêtant à l'essai. Les circuits des données entre l'investigateur, les services en charge des examens complémentaires et le promoteur seront décrits.

13) Systèmes de contrôle et d'assurance de qualité :

description des mesures mises en place pour le contrôle et l'assurance de qualité.

14) Considérations concernant le financement, le rapport, l'assurance. etc. :

il est souhaitable d'indiquer dans le protocole la façon dont seront traitées diverses questions qui peuvent influencer directement ou indirectement l'exécution et les résultats de l'essai ; la répartition des tâches concernant l'élaboration du rapport et de ses annexes et les modalités de signature doivent être précisées. Le financement de l'essai et les questions d'assurance et de responsabilité civile sont traitées dans les annexes 5 et 6 de ce guide. Les conventions financières peuvent faire l'objet de documents indépendants ou être annexées au protocole.

15) Résumé :

le protocole devra comporter un résumé général comprenant les objectifs, le plan expérimental de l'essai, les médicaments destinés à l'essai, les critères de sélection des sujets. Un schéma récapitulatif de l'essai, présentant la chronologie des consultations et des examens pour chaque personne participant à l'essai est conseillé

16) Références :

la liste des références pertinentes citées dans le protocole devra être jointe.

17) Annexes :

seront annexés au protocole les documents suivants :

- 1- modèle de cahier d'observation ;
- 2- coordonnées des centres d'investigation ;
- 3- documents concernant l'éthique et la protection des personnes se prêtant à l'essai :
 - déclaration d'Helsinki,
 - avis du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale,
 - formulaire d'information et de recueil du consentement ;
- 4- bulletins d'analyse des médicaments destinés à l'essai ;
- 5- attestation d'assurance, conforme à l'article R.2053 du C.S.P. ;
- 6- éventuellement : protocole financier.

A3.4. Amendements au protocole :

tout amendement doit porter un numéro d'amendement et la date de sa réalisation ; les références aux sections du protocole initial modifiées doivent être indiquées dans l'amendement. Les modalités d'acceptation et de signature de l'amendement par le promoteur et l'investigateur sont similaires à celles du protocole initial et sont présentées dans le chapitre 2 de ce guide.

ANNEXE 4

CAHIERS D'OBSERVATION

Une présentation adéquate des résultats d'un essai clinique exige une information complète sur les personnes incluses dans l'essai, sur l'administration du médicament étudié et sur l'aboutissement des procédures prévues dans le protocole. Cette information est consignée dans des cahiers d'observation, qui doivent être conçus pour faciliter le suivi du sujet et qui doivent être adaptés à l'essai. Lors de la rédaction du cahier d'observation, les points ci-dessous doivent être pris en considération. Cette liste n'est pas exhaustive et le cahier d'observation doit tenir compte des caractéristiques du médicament étudié :

- a) date, identification et lieu de réalisation de l'essai ;
- b) identification de la personne participante ;
- c) âge, sexe, taille, poids, appartenance ethnique de la personne (si requis par le protocole) ;
- d) autres caractéristiques de la personne telles que : fumeur, régime alimentaire particulier, grossesse, traitements antérieurs ;
- e) diagnostic ; indication thérapeutique pour laquelle le(s) médicament(s) est(sont) administré(s) conformément au protocole ;
- f) critères d'inclusion et critères d'exclusion ;
- g) durée de l'affection ; le cas échéant, délai depuis le dernier accès ;
- h) dosage, posologie, rythme et mode d'administration du médicament ; renseignements sur l'observance du traitement ;
- i) durée du traitement ;

- j) durée de la période d'observation ;
- k) usage concomitant d'autres médicaments et interventions ou traitements non médicamenteux ;
- l) règles d'hygiène de vie (tabac) et régime alimentaire pendant l'essai ;
- m) relevé des variables et des paramètres destinés à mesurer l'effet (si besoin avec date, heure et signature) ;
- n) relevé des événements indésirables observés conséquences et mesures prises ;
- o) raisons pour l'exclusion éventuelle de la personne en cours d'essai, raisons de la levée de l'insu ;
- p) devenir de la personne au cours de l'essai, et raisons (retrait du consentement, perdu de vue).

ANNEXE 5

FINANCEMENT DE L'ESSAI

AS.1. Tous les aspects financiers relatifs à la réalisation et au rapport d'un essai doivent être clairement définis et un budget doit être établi. Les informations concernant les sources de financement (fondations, fonds privés ou publics, promoteur ou fabricant par exemple) doivent être disponibles. De même, la répartition des dépenses doit être claire : indemnisation de volontaires, remboursement des frais des personnes se prêtant à l'essai, paiement de fournitures ou d'examen spécifiquement requis par le protocole de l'essai, assistance technique, honoraires éventuels ou remboursements versés aux membres de l'équipe de recherche, frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, etc..

A5.2. Conformément à l'article R.2038 du C.S.P., les médicaments mentionnés à l'article R.5123 du C.S.P. sont fournis gratuitement pendant le temps de l'essai par le promoteur.

Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

Si la mise en oeuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge. Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés dans les deux phrases précédentes fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement (voir également annexe 8).

A5.3. En application des dispositions de l'article L.365-1 du C.S.P., tout avantage en nature ou en espèce, sous quelque forme que ce soit, directe ou indirecte, procuré par une entreprise assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale, n'est autorisé que dans le cadre d'une convention écrite ayant pour objet explicite et but unique des activités de recherche ou d'évaluation scientifique.

Cette convention écrite, préalablement à son exécution, doit être soumise pour avis par l'entreprise (le promoteur) au conseil départemental de l'ordre dont relève le praticien ; lorsque le champ d'application est interdépartemental ou national, la convention est soumise

pour avis au conseil national de l'ordre compétent, au lieu et place des instances départementales, avant sa mise en application.

Lorsque les activités de recherche ou d'évaluation sont effectuées, même partiellement, dans un établissement de santé, les conventions doivent être notifiées au responsable de cet établissement.

AS.4. Les autorités compétentes peuvent exiger des informations détaillées sur les rapports (économiques, etc.) existant entre des investigateurs et le fabricant du ou des médicaments expérimentés lorsque ces éléments ne sont pas évidents.

A5.5. Conformément aux dispositions de l'article L.209-8 du C.S.P., un essai clinique ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve des dispositions particulières prévues par l'article L.209-15 du C.S.P. relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct (voir annexe 10).

ANNEXE 6

ASSURANCE ET RESPONSABILITÉ

A6.1. L'article L.209-7 du C.S.P. prévoit les dispositions suivantes :

- pour les essais cliniques sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de l'essai pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à l'essai ;

- pour les essais cliniques avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de l'essai pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à l'essai ;

- pour toute recherche biomédicale, le promoteur souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte de l'article L.209-7 et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

A6.~. Les contrats d'assurance souscrits par le promoteur doivent se conformer aux dispositions des articles R.2047 à R.2053 du C.S.P..

La souscription des contrats est justifiée, conformément à l'article R.2053 du C.S.P., par la production d'une attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie.

Ces documents doivent nécessairement comporter les mentions suivantes :

1. les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables
2. la raison sociale de l'entreprise d'assurance

3. le numéro du contrat d'assurance,
4. la dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat ;
5. la dénomination précise de la recherche couverte par l'assurance.

ANNEXE 7

COMITES CONSULTATIFS DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE

La soumission du projet de recherche à l'avis du comité et l'avis rendu par celui-ci sont présentés en chapitre 1 de ce guide.

COMPETENCE GEOGRAPHIQUE (Art. L.209-11 du C.S.P.)

A7.1. Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou' selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions minimales d'activité en deçà desquelles le champ de compétence territorial d'un comité peut être étendu à plusieurs régions.

CONSTITUTION (Art. L.209-11 et R.2001 du C.S.P.)

A7.2. Les comités sont composés, conformément aux dispositions de l'article L.209-11, de manière à garantir leur indépendance et à assurer une diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

A7.3. Ils comprennent douze membres titulaires (Art. R.2001 du C.S.P.)

1. quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;
2. un médecin généraliste ;
3. deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;
4. une infirmière ou un infirmier au sens des articles L.473 à L.477 du C.S.P. ;
5. une personne qualifiée en raison de sa compétence et de son intérêt pour les questions d'éthique ;
6. une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;
7. une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;
8. une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

Ils comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

A7.4. Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

AGREMENT (Art., L.209-11 et R 2010 C.S.P.)

A7.5. Le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Chaque comité est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au Journal officiel de la République française.

FINANCEMENT ET FONCTIONNEMENT

Financement (Art. L.209-11 du C.S.P.) :

A7.6. L'article L.209-11 prévoit que les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis ; le montant de ce droit est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au Journal officiel de la République française.

Les demandes d'avis complémentaires prévues à l'article R.2030 du C.S.P. ne donnent pas lieu au versement du droit susmentionné.

Les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales sont précisées par l'arrêté du 7 mai 1991 (J.O. du 12 mai 1991).

- le titre de paiement du droit fixe est établi à l'ordre du Trésor public. Le promoteur de la recherche l'adresse à la régie de recettes de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales de la région où siège le comité consultatif de protection des personnes consulté. Il mentionne dans son envoi la motivation du versement, son montant, le titre de la recherche et le nom du comité. Sur sa demande, la régie lui délivre quittance de ce paiement ;

- le projet soumis au comité est accompagné soit de la quittance du paiement, soit d'une déclaration du promoteur par laquelle celui-ci certifie qu'il verse le droit fixe à la régie de recettes compétentes et en indique le montant.

Fonctionnement (Art. R2014 à 2018 du CS.P.) :

A7.7. Dans chacune des huit catégories de membres mentionnées à l'article R.2001 du C.S.P., les membres suppléants peuvent remplacer tout membre titulaire de cette catégorie (Art.R.2014).

Les délibérations du comité ne sont valables que si six membres au moins sont présents, dont au moins quatre appartiennent aux catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R.2001 et au moins un appartenant aux autres catégories (Art. R.2015).

Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il peut entendre l'investigateur. Sur demande de ce dernier, il doit, par décision du président, soit l'entendre en comité plénier ou en comité restreint, soit le faire entendre par le rapporteur désigné. Dans ces cas, l'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet (Art. R.2016).

Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent (Art. R.2017).

Conformément aux dispositions de l'article R.2018 du C.S.P., le comité fait connaître par écrit à l'investigateur son avis dans un délai de cinq semaines à compter de la date d'arrivée d'un dossier comprenant toutes les pièces requises en application des articles R.2029 et R.2030.

Si le dossier déposé ne lui permet pas de se prononcer, le comité adresse à l'investigateur dans le délai précité une demande motivée d'informations complémentaires ou de modifications substantielles. Il dispose alors, pour rendre son avis, d'un délai supplémentaire de trente jours.

Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans.

ANNEXE 8

RECHERCHE BIOMEDICALE DANS UN ETABLISSEMENT PUBLIC OU PRIVE. DISPOSANT OU NON D'UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR

DIRECTEUR DE L'ETABLISSEMENT

A8.1. Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés le promoteur, selon l'article L.209-12 du C.S.P., en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en oeuvre.

A8.2. Le promoteur fait connaître préalablement à l'essai au directeur de l'établissement, pour information (Art. R.5124 du C.S.P.) :

- le titre de l'essai ;
- l'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
- la date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci ;
- les éléments du protocole et toutes autres informations utiles pour l'évaluation, conformément aux dispositions à l'article R.2038, des frais supplémentaires de fonctionnement pour l'établissement et des frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai ; en effet, si la mise en oeuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires pour l'établissement, le promoteur prend ces frais en charge et cette prise en charge fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

Conformément à l'article L 365-1 du C.S.P., les conventions passées entre les membres des professions médicales de l'établissement et le promoteur, dans le cadre des activités de recherche ou d'évaluation scientifique, doivent être notifiées au responsable de cet établissement.

PHARMACIEN

A8.3. L'article L.595-6 du C.S.P. prévoit que le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé ou d'un établissement médicosocial dans lequel sont

traités des malades doit être préalablement informé par les promoteurs d'essais envisagés sur des médicaments. Ceux-ci sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement.

A8.4. L'article R.5124-1 du C.S.P. précise que le promoteur communique préalablement au pharmacien de l'établissement pour information :

- le titre et l'objectif de l'essai ;

- pour un médicament étudié, les renseignements suivants :

* sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

* sa forme pharmaceutique ;

* sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

* son ou ses numéros de lot ;

* sa date de péremption ;

- pour un médicament de référence :

* sa dénomination spéciale ou scientifique ;

* sa forme pharmaceutique ;

* sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

* son ou ses numéros de lot ;

* sa date de péremption ;

pour un placebo :

* sa forme pharmaceutique ;

* sa composition ;

* son ou ses numéros de lot ;

* sa date de péremption ;

- la synthèse des prérequis présentée dans la brochure pour l'investigateur ;

- les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments ;

- l'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;

- la date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci

A8.5. Le pharmacien, en collaboration avec l'investigateur et le promoteur, établit un système qui assure que les livraisons sont enregistrées, que les médicaments destinés à l'essai sont manipulés et stockés de façon à assurer une parfaite sécurité, que ces médicaments ne sont délivrés qu'à des personnes participant à l'essai conformément au protocole et que tout médicament inutilisé est retourné au promoteur ou que toute autre disposition concernant ces médicaments inutilisés est mise en place en accord avec le promoteur, et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

ANNEXE 9

TRAITEMENT DES DONNEES NOMINATIVES *DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE*

Les traitements automatisés de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé sont soumis aux dispositions de la loi n. 94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (J.O du 2 juillet 1994).

Un comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de l'information émet un avis pour chaque demande de mise en oeuvre d'un traitement de données, conformément aux dispositions de l'article 40-2 de cette loi. La mise en oeuvre du traitement de données est ensuite soumise à l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, selon les dispositions de ce même article.

Conformément à l'article 40-5 de cette loi, les personnes auprès desquelles sont recueillies des données nominatives ou à propos desquelles de telles données sont transmises sont, avant le début du traitement de ces données, individuellement informées :

- 1) De la nature des informations transmises ;
- 2) De la finalité du traitement des données ;
- 3) Des personnes physiques ou morales destinataires des données ;
- 4) Du droit d'accès et de rectification institué au chapitre V de cette loi ; -
- 5) Du droit pour une personne de s'opposer à ce que des données nominatives la concernant fassent l'objet d'un traitement automatisé ; du droit de s'opposer également à ce que, après son décès, des informations la concernant, y compris celles figurant sur les certificats de décès, fassent l'objet d'un tel traitement de données.

De l'obligation de recueillir le consentement éclairé et exprès pour le traitement de données concernant des prélèvements biologiques identifiants.

Les modalités d'application de cette loi sont fixées par le décret n° 95-682 du 9 mai 1995 (J.O. du 11 mai 1995), qui précise la composition - devant être fixée par arrêté - du comité consultatif, son fonctionnement, l'instruction des demandes d'avis soumises à ce comité, l'instruction des demandes d'autorisation par la Commission nationale de l'informatique et des libertés et les modalités d'information des personnes concernées.

ANNEXE 10

RECHERCHES SANS BENEFICE INDIVIDUEL DIRECT

PARTICIPATION DES PERSONNES

Les populations ne pouvant être sollicitées dans ce type de recherche, ou ne pouvant l'être que sous certaines conditions restrictives, sont présentées dans l'annexe 11.

A10.1. Article L.209-14 du C.S.P. : les recherches biomédicales sans Bénéfice Individuel Direct (B.I.D.) ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elle doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

A10.2. Article L.209-15 et article R.2043 du C.S.P. : dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur peut verser à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une période de douze mois consécutifs, pour sa participation à des recherches biomédicales sans B.I.D. est limité à un maximum fixé par arrêté du ministre chargé de la santé pris en application de l'article R.2043.

Pour appliquer la règle du maximum annuel d'indemnités, les indemnités sont réputées versées aux dates de début de participation de l'intéressé aux essais.

Les recherches effectuées sur les mineurs, les majeurs protégés par la loi ou les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent en aucun cas donner lieu à une telle indemnité.

A10.3. Article L.209-17 du C.S.P. : nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du C.C.P.P.R.B. détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans finalité thérapeutique directe. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

FICHER NATIONAL (Art. L.207-17 ; articles R.2039 à R.2046 du C.S.P.)

A10.4. En vue de l'application des dispositions des articles L.209-15 et L.209-17 du C.S.P., le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national. Ce fichier automatisé est dénommé "fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct".

Les informations contenues dans le fichier, leur consultation par l'investigateur, l'enregistrement des données concernant un volontaire sont décrites dans les articles R.2039 à R.2044 du C.S.P. .

Les données relatives aux volontaires sont détruites, conformément à l'article R.2045 du C.S.P., à l'issue d'un délai de douze mois suivant le début de la dernière participation à une recherche, sous réserve que la période d'exclusion fixée pour cette recherche soit achevée.

L'article R.2046 du C.S.P. précise que les volontaires sont informés par l'investigateur de l'existence du fichier et des données qui y sont contenues. Cette information est rappelée dans le résumé écrit remis aux intéressés en application du quatrième alinéa de l'article L.209-9 du C.S.P.. les volontaires peuvent vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de

recherches ou du ministre chargé de la santé l'exactitude des données les concernant présentes dans le fichier. Ils peuvent également vérifier la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R.2045 du C.S.P. .

AUTORISATION DES LIEUX DE RECHERCHE BIOMEDICALE SANS BENEFICE

INDIVIDUEL DIRECT (Art. L.209-18, articles R.2021 à R.2028 du C.S.P. ; circulaire CAB/SAN n° 94-27 du 26 mai 1994 relative aux demandes d'autorisations de lieu de recherches biomédicales sans B.I.D. concernant les médicaments publiée au Bulletin officiel n°94/28 du ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville le 25 août 1994).

A10.5. Les lieux où se déroulent des recherches sans bénéfice individuel direct doivent avoir été autorisés à cet effet, et être équipés des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. Les locaux, les moyens et l'organisation de ces lieux doivent se conformer aux dispositions de l'article R.2021.

Pour des raisons de sécurité, trois types de lieu de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct sur les médicaments sont à considérer, conformément à la circulaire CAB/SAN n° 94-27 du 26 mai 1994 :

- LIEU DE TYPE B où les recherches spécialisées, conduites sur le volontaire sain, portant sur la tolérance, la pharmacodynamique, la pharmacocinétique incluant la biodisponibilité et la bioéquivalence, doivent être effectuées dans un cadre approprié. Le responsable de la recherche est un pharmacologue expérimenté ;

- LIEU DE TYPE A où les recherches, réalisées dans le cadre des activités habituelles d'un service de soins hospitaliers, sont conduites *sur des volontaires malades exclusivement*. Le responsable de la recherche est un clinicien, en général le chef du service considéré. Le domaine d'activité est limité à la spécialité du service ;

- LIEU DE TYPE AB où les recherches, réalisées dans le cadre des activités habituelles d'un service de soins hospitaliers, sont conduites *sur des volontaires malades ou sains*. Le responsable de la recherche est un clinicien mais, pour les recherches sur les volontaires sains, il est assisté d'un pharmacologue. Le domaine d'activité est limité à la spécialité du service.

A10.6. La demande d'autorisation doit être effectuée de façon conforme aux dispositions de l'article R.2023 et le dossier complété selon les modalités prévues par la circulaire CAB/SAN n°94-27 du 26 mai 1994.

A10.7. L'autorisation susmentionnée est délivrée par le ministre chargé de la santé après enquête effectuée conformément aux dispositions de l'article R.2025.

A10.8. Tout changement du titulaire de l'autorisation, toute modification dans la nature des recherches ou affectant de façon substantielle les conditions d'aménagement, d'équipement ou de fonctionnement doit faire l'objet d'une déclaration conformément aux dispositions de l'article R.2026.

L'autorisation peut, selon l'article R.2027, être retirée par le ministre chargé de la santé si les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien ou de fonctionnement ne sont plus adaptées à la nature des recherches ou compatibles avec les impératifs de sécurité des

personnes qui s'y prêtent, après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations. En cas d'urgence, le ministre peut sans formalité préalable suspendre l'autorisation.

A10.9. Par dérogation aux dispositions des articles R.2023, R.2025, R.2026, R.2027 du C.S.P., lorsque le lieu de la recherche relève du ministre de la défense, la demande d'autorisation ou la déclaration de modifications est adressée par celui-ci au ministre chargé de la santé, par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense. L'autorisation est délivrée ou retirée par le ministre chargé de la santé.

A10.10. Pour ne pas interrompre les recherches biomédicales en cours lors de la publication des articles R.2021 à R.2028 (conformément aux dispositions de l'article 7 du décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 publié au Journal officiel de la République française du 29 septembre 1990), les lieux existant à cette date peuvent continuer de fonctionner sous réserve qu'une demande d'autorisation ait été déposée avant le 29 décembre 1990, jusqu'à ce que le ministre se soit prononcé sur leur demande.

A10.11. Cas de radiations ionisantes :

La loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique modifié l'article L 44-2 du code de la santé publique autorisant ionisantes dans les recherches sans bénéfice individuel direct. Ces recherches spécialisées portant surtout sur la cinétique doivent être appropriées, décrit dans la circulaire CAB/SAN n°94-27 du 26 mai 1994.

ANNEXE 11

POPULATIONS PARTICULIERES

A11.1 FEMMES ENCEINTES, PARTURIENTES ET MERES ALLAITANT (ART. L.209-4 DU CSP) :

Les recherches sans bénéfice individuel direct ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.

A11.2 PERSONNES PRIVEES DE LIBERTE PAR DECISION JUDICIAIRE OU ADMINISTRATIVE ; MALADES EN SITUATION D'URGENCE ; PERSONNES HOSPITALISEES SANS CONSENTEMENT EN VERTU DES ARTICLES L.333 ET L.342 QUI NE SONT PAS PROTEGEES PAR LA LOI (Art. L.209-5 du CSP) :

Ces personnes ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

A11.3 MINEURS, MAJEURS PROTEGES PAR LA LOI ; PERSONNES ADMISES DANS UN ETABLISSEMENT SANITAIRE OU SOCIAL A D'AUTRES FINS QUE CELLE DE LA RECHERCHE (Art. L.209-6 du CSP) :

Ces personnes ne peuvent être sollicitées pour une recherche biomédicale que si l'on peut attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap
- ne pouvoir être réalisées autrement

A11.4 PERSONNES NON AFFILIEES OU BENEFICIAIRES D'UN REGIME DE SECURITE SOCIALE (Art. L.209-16 du CSP) :

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

ANNEXE 12

DOCUMENTS DE L'ESSAI

A12.1. Les documents d'un essai sont les documents (sur support papier, magnétique ou optique) qui décrivent les méthodes et la conduite de l'essai, les facteurs affectant l'essai et les mesures prises.

Ces documents, de façon individuelle ou par leur ensemble, permettent l'évaluation de la conduite d'un essai et de la qualité des données produites ; ils servent également à démontrer l'observance par le promoteur, le moniteur, l'investigateur, lors d'un audit ou d'une inspection, des textes législatifs et réglementaires, et des principes des bonnes pratiques cliniques.

Le classement et l'archivage adéquats des documents au fur et à mesure de la progression de l'essai sont un élément important pour une gestion satisfaisante de l'essai. La constitution du dossier de référence de l'essai, comprenant à la fin de l'essai l'ensemble de la documentation décrite ci-après, doit commencer dès le début de l'essai ; la clôture des activités d'un centre ou d'un essai ne peut être décidée que lorsque le moniteur a vérifié le classement de l'ensemble des documents du dossier de référence chez le promoteur et chez l'investigateur.

A12.2. La liste a minima des documents mis en place pour un essai est développée dans le tableau présenté dans les pages suivantes ; elle est l'adaptation dans le contexte français de la liste définie par la conférence internationale d'harmonisation des prérequis techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, transposée dans le document IIL15085/94 de la Commission des communautés européennes entrée en vigueur le 1^{er} juin 1995. Ces documents sont classés en trois parties, selon la chronologie de l'essai : documents générés avant les inclusions des premiers sujets dans l'essai, documents générés durant la phase clinique de l'essai et documents générés ou complétés à la fin de l'essai. Le titre, la finalité, la

localisation chez le promoteur, l'investigateur, ou chez le promoteur et l'investigateur de chaque document sont donnés dans le tableau.

La légende utilisée pour les documents localisés chez l'investigateur est la suivante :

G : documents généraux de l'essai, devant être identiques dans tous les sites d'investigation,

X : documents dont le contenu est propre à chaque site d'investigation,

I.C. : documents localisés chez l'investigateur coordonnateur,

(X) : documents pouvant être localisé chez l'investigateur concerné, en fonction des procédures mises en place pour le suivi de l'essai.