

## Foire Aux Questions

### Sur les recherches biomédicales

#### Version 4.0 (Juillet 2010)

<b>Historique du document</b>	
Date de publication par l'Afssaps	[...]
Annule et Remplace	Version 3.0 du 09 juin 2009
Modifications par rapport à la version précédente	<p>Le plan de la partie I a été complété par deux chapitres : 3. Demande d'autorisation Afssaps et/ou d'avis CPP et 4. Période transitoire. Les chapitres 3 à 8 de la version précédente deviennent donc les chapitres 5 à 10. Les numéros des questions figurant dans ces chapitres ont été modifiés en conséquence.</p> <p>Certaines références réglementaires ont été mises à jour dans l'ensemble du document.</p> <p><b>Nouvelles Q&amp;R :</b>  <b>Partie I :</b>  1.1 et 1.2  2. Relations avec l'Afssaps : les points de contacts ont été complétés  3.1 et 3.2  4.1 à 4.3  6.1, 6.2, 6.7 à 6.9  10.3 et 10.4  <b>Partie II :</b>  1.8 à 1.12  3.1 à 3.5</p> <p><b>Q&amp;R révisées :</b>  <b>Partie I :</b> 5.8, 6.5 et 6.6</p>

## SOMMAIRE

<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS</u></b> .....	<b>3</b>
<b><u>PARTIE I : QUESTIONS GENERALES AUX RBM</u></b> .....	<b>4</b>
1. QUALIFICATION D'UNE RECHERCHE.....	4
2. RELATIONS AVEC L'AFSSAPS .....	5
3. DEMANDE D'AUTORISATION AFSSAPS ET/OU D'AVIS CPP .....	6
4. PERIODE TRANSITOIRE ENTRE LE 9 AOÛT 2004 ET LE 26 AOÛT 2006 .....	7
5. LE PROMOTEUR .....	9
6. LIEU DE RECHERCHES / INVESTIGATEUR .....	10
7. PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE.....	13
8. SUIVI ET CONTROLE QUALITE DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE (OU MONITORING).....	14
9. DONNEES ET RESULTATS DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE.....	14
10. DOCUMENTS ESSENTIELS RELATIFS A LA RBM .....	15
<b><u>PARTIE II : QUESTIONS PAR TYPE DE RBM</u></b> .....	<b>17</b>
1. MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX .....	17
2. DISPOSITIFS MEDICAUX & DMDIV .....	21
3. PRODUITS COSMETIQUES OU DE TATOUAGE .....	21
4. MEDICAMENTS DE THERAPIE CELLULAIRE, DE THERAPIE CELLULAIRE XENOGENIQUE OU DE THERAPIE GENIQUE .....	23
5. PRODUITS SANGUINS LABILES, ORGANES, TISSUS D'ORIGINE HUMAINE OU ANIMALE, PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE MENTIONNEES A L'ARTICLE L.1243-1 DU CSP .....	23
6. RECHERCHES NE PORTANT PAS SUR DES PRODUITS DE SANTE .....	23

## Liste des abréviations

**Afssaps** : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
**AMM** : autorisation de mise sur le marché  
**RBM** : recherche biomédicale  
**BPC** : bonnes pratiques cliniques  
**BPF** : bonnes pratiques de fabrication  
**CCPPRB** : comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale  
**CPP** : comité de protection des personnes  
**CSP** : code de la santé publique  
**CV** : *curriculum vitae*  
**DEMEB** : direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques  
**DIE** : direction de l'inspection et des établissements  
**DM** : dispositif médical  
**DVS** : département de veille sanitaire  
**EEE** : espace économique européen  
**FAQ** : foire aux questions  
**HPS** : hors produit de santé  
**ME** : médicament(s) expérimental(aux)  
**PR** : pharmacien responsable  
**UE** : union européenne  
**UEC** : unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé  
**UIEC** : unité inspection des essais cliniques

## Partie I : Questions générales aux RBM

### 1. Qualification d'une recherche

#### 1.1. Comment différencier une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical d'une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit de santé ?

Les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical (DM) sont définies à l'article R. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) : « les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical sont entendues comme tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. »

Pour différencier un essai clinique portant sur un DM d'un essai clinique ne portant pas sur un produit de santé (HPS), l'Afssaps précise qu'il convient de prendre en compte l'objectif principal de l'essai et le rôle du DM dans cet essai.

Ainsi la distinction est la suivante :

- Si l'objectif de l'essai clinique est d'étudier les performances (l'effet), l'efficacité ou la sécurité d'un ou de plusieurs DM ou les conséquences de leur utilisation et ce, dans une finalité médicale (thérapeutique ou diagnostique),

⇒ Il s'agit d'un essai clinique portant sur un DM.

- Si l'objectif de l'essai clinique est d'étudier notamment la physiologie, la physiopathologie ou l'anatomie en utilisant un DM (ou plusieurs DM), alors le (ou les) DM n'est (ne sont) pas l'objet de la recherche, mais il est (sont) utilisé(s) pour les besoins de la recherche,

⇒ Il s'agit dans ce cas d'un essai clinique ne portant pas sur un produit de santé, et non d'un essai portant sur un DM.

#### 1.2. Quelle est la qualification des essais réalisés sur volontaires sains évaluant l'efficacité bactéricide des biocides destinés à la désinfection des mains saines (traitement hygiénique des mains et désinfection chirurgicale) ?

Les produits destinés à la désinfection des mains saines sont des produits biocides.

Un produit biocide est défini comme un produit « contenant des substances actives ou préparations destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensif les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique » (art. 2 de la directive 89/8/CE relative à la mise sur le marché des produits biocides).

L'article R. 522-9 du code de l'environnement fixe une liste de 23 types de produits biocides.

Parmi ces différents types de produits biocides, les produits destinés à la désinfection des mains saines font partie des produits biocides de type 1 (produits biocides destinés à l'hygiène humaine).

Les recherches conduites en vue d'évaluer l'efficacité bactéricide de ces produits biocides de type 1 peuvent être conduites selon les normes européennes suivantes :

- la norme NF EN 1499 « Antiseptiques et désinfectants chimiques – Lavage hygiénique des mains – Méthode d'essai et prescriptions (phase 2/étape 2) », qui décrit la procédure pour réaliser des tests conduits chez des volontaires sains dans le but de déterminer si un produit destiné au lavage hygiénique des mains réduit la flore transitoire des mains ;
- la norme NF EN 1500 « Antiseptiques et désinfectants chimiques – Traitement hygiénique des mains par frictions - Méthode d'essai et prescriptions (phase 2/étape2) », qui décrit la procédure pour réaliser des tests conduits chez des volontaires sains dans le but de déterminer si un produit destiné au traitement hygiénique des mains par frictions réduit la flore transitoire des mains ;
- la norme NF EN 12791 « Antiseptiques et désinfectants chimiques – Désinfectants chirurgicaux pour les mains - Méthode d'essai et prescriptions (phase 2/étape 2) », qui décrit la procédure pour réaliser des tests conduits chez des volontaires sains dans le but de déterminer si un produit destiné à la désinfection chirurgicale des mains réduit la flore des mains.

Ces normes européennes prévoient la réalisation de ces recherches chez des volontaires sains répondant à des critères d'inclusion/non inclusion fixés par cette norme, selon des méthodes fixées par la norme s'écartant des conditions normales d'emploi des produits testés. Ainsi, à titre d'exemple, la norme NF EN 1500 prévoit que les volontaires plongent leurs mains dans une suspension de contamination (bouillon de cultureensemencé avec une souche test de bactéries *Escherichia coli* reconnue comme provenant de la flore normale non pathogène).

Par conséquent, les études d'efficacité des biocides réalisées dans le cadre des normes suscitées sont des recherches biomédicales interventionnelles, telles que définies à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, soumises à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 et à son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006.

Les biocides n'étant pas un produit défini à l'article L. 5311-1 du CSP, il appartient au promoteur de telles études, conformément aux dispositions de la loi sus-citée, de solliciter l'autorisation de l'Afssaps et l'avis d'un Comité de protection des personnes en leur soumettant un dossier portant sur une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit défini à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique.

## 2. Relations avec l'Afssaps

La liste des personnes à contacter pour les essais cliniques est disponible sur le site de l'Afssaps > rubrique Activités > Essais cliniques.

### Contact pour les essais cliniques de médicaments ou ne portant pas sur un produit de santé

Département de l'Evaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier –  
Dr Chantal BELORGEY  
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé - Dr Philippe VELLA  
Tel : 01 55 87 36 41 - Fax : 01 55 87 36 42  
e-mail : [questions-essaiscliniques@afssaps.sante.fr](mailto:questions-essaiscliniques@afssaps.sante.fr)

### Contact pour les essais cliniques portant sur un dispositif médical

Département Surveillance du marché – Nicolas THEVENET  
Unité essais cliniques – Dr Catherine RAVEAU-LANDON  
Tel : 01 55 87 36 87 – Fax : 01 55 87 37 62  
e-mail : [dedim.dm@afssaps.sante.fr](mailto:dedim.dm@afssaps.sante.fr)

### **Contact pour les essais cliniques portant sur un produit cosmétique ou de tatouage**

Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage  
Unité produits cosmétiques - – Laila YAHI  
Tel : 01 55 87 41 50 – Fax : 01 55 87 42 60  
e-mail : [aec.cos@afssaps.sante.fr](mailto:aec.cos@afssaps.sante.fr)

### **Contact pour les essais cliniques portant sur les produits de thérapie cellulaire et génique, tissus, organes**

Département de l'Evaluation des produits biologiques - Pierrette ZORZI  
Unité des produits biologiques à effet thérapeutique - Sophie LUCAS-SAMUEL  
Tel : 01 55 87 35 03 - Fax : 01 55 87 34 92  
e-mail : [aec.pbet@afssaps.sante.fr](mailto:aec.pbet@afssaps.sante.fr)

### **Contact pour les essais cliniques portant sur les produits sanguins labiles**

Département de l'Evaluation des produits biologiques - Pierrette ZORZI  
Cellule sécurité et évaluation des produits sanguins labiles - Elodie POUCHOL  
Tel : 01 55 87 35 15 - Fax : 01 55 87 34 92

### **Contact pour les Bonnes pratiques cliniques et l'inspection des essais cliniques**

Département de l'inspection des essais, de la pharmacovigilance et de la sécurité –  
Dr Michèle LHERITIER-BARRAND  
Unité inspection des essais cliniques - Anne RAISON  
Tel : 01 55 87 40 49 - Fax : 01 55 87 40 12  
e-mail : [BPC\\_BPF@afssaps.sante.fr](mailto:BPC_BPF@afssaps.sante.fr)

### **Contact pour les Bonnes pratiques de fabrication et l'inspection des médicaments expérimentaux**

Département d'inspection des produits pharmaceutiques et biologiques - Sovannary GOSSE  
Tel : 01 55 87 39 73 - 01 55 87 39 74 - 01 55 87 39 75 - Fax : 01 55 87 39 72

### **Contact pour les établissements autorisés à fabriquer ou importer**

Département des établissements - Aymeric SALMON  
Tel : 01 55 87 39 43 - Fax : 01 55 87 39 42

### **Contact pour les défauts qualité de médicaments expérimentaux**

Département de la veille sanitaire - Virginie DI BETTA  
Tel : 01 55 87 39 21 - Fax : 01 55 87 39 22  
e-mail : [dvs.defauts-qualite@afssaps.sante.fr](mailto:dvs.defauts-qualite@afssaps.sante.fr)

## **3. Demande d'autorisation Afssaps et/ou d'avis CPP**

### **3.1 A quel comité dois-je déposer un dossier de recherche ?**

Vous devez déposer vos dossiers à l'un des comités compétents pour l'inter-région de recherche clinique où se situe le lieu d'exercice de l'investigateur ou de l'investigateur coordonnateur. Tous les comités de protection des personnes (CPP) d'une inter-région de recherche clinique sont compétents au sein de l'inter-région. Les inter-régions sont des groupes de plusieurs régions à l'exception de l'Île-de-France.

### **3.2. Faut-il payer une taxe ?**

Non. La loi n°2008-1425 du 27 décembre 2008 de finances pour 2009 par son article 177 a supprimé la taxe et la taxe additionnelle mentionnées à l'article L. 1123-8 du CSP, perçues sur les demandes d'autorisation et/ou d'avis en matière de recherches biomédicales, de recherches de soins courants et de constitution ou de changement de finalité de collections d'échantillons biologiques. Depuis le 1er janvier 2009, les taxes précitées ne sont donc plus exigibles.

## **4. Période transitoire entre le 9 août 2004 et le 26 août 2006**

### **4.1 Pour les recherches biomédicales régulièrement déclarées/autorisées au 27 août 2006**

#### **4.1.1 Qu'est-ce qu'une recherche biomédicale régulièrement déclarée/autorisée avant le 27 août 2006 ? Quel est le régime juridique qui lui est applicable ?**

Les recherches ayant fait l'objet conformément à la loi Huriet-Sérusclat n°88-1138 d'une déclaration/autorisation auprès de/par l'autorité compétente avant le 27 août 2006, restent régies par l'ancienne législation loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales dite loi Huriet-Sérusclat. Cela résulte de l'article 17 du décret n°2006-477 du 26 avril 2006.

#### **4.1.2. Ma recherche a régulièrement été déclarée/autorisée antérieurement au 27 août 2006. Quel est le régime juridique applicable aux modifications substantielles de cette recherche ?**

Comme il s'agit de recherches biomédicales mises en place dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat, c'est le régime juridique prévu par cette loi qu'il convient d'appliquer. Il conviendra donc d'appliquer la procédure antérieure, c'est-à-dire, demander un avis au comité de protection des personnes (cet avis sera consultatif) puis informer l'Afssaps de votre intention de mettre en œuvre des modifications substantielles.

#### **4.1.3. A quel comité de protection des personnes dois-je demander un avis pour une modification substantielle d'une recherche soumise à la loi « Huriet-Sérusclat » ?**

Si le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) n'a pas été « transformé » en CPP vous devez demander un avis à un des CPP compétents pour l'inter-région où se situait l'ancien CCPPRB. Ce comité sera chargé de récupérer le dossier de recherche initiale.

Si le CCPPRB a été « transformé » en CPP, il est fortement recommandé, notamment pour des raisons d'archivage et de suivi de dossiers, de déposer votre dossier auprès du CPP « remplaçant » l'ancien CCPPRB.

#### **4.1.4. Ma recherche a régulièrement été déclarée/autorisée antérieurement au 27 août 2006, comment procéder aux notifications relatives à la vigilance ?**

Comme il s'agit de recherches biomédicales mises en place dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat, il convient donc d'appliquer la procédure antérieure à la loi n°2004-806 du 9 août 2004, c'est-à-dire que le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, l'Afssaps de tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à la recherche, et de tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

#### **4.1.5. Ma recherche a régulièrement été déclarée antérieurement au 27 août 2006, dois-je fournir un rapport annuel de sécurité ?**

Non, car il s'agit de recherches biomédicales mises en place dans le cadre de la loi Huriet-Sérusclat qui ne prévoit pas de rapport annuel de sécurité.

## **4.2 Pour les recherches biomédicales ayant participé à la « phase pilote » mise en place par l'Afssaps**

### **4.2.1 Quel est le régime juridique applicable aux recherches biomédicales ayant participé à la phase pilote mise en place par l'Afssaps ?**

Pour une recherche biomédicale soumise à l'Afssaps avant le 27 août 2006 dans le cadre de la phase pilote et disposant d'un avis de CCPRB avant le 27 août, la mise en œuvre de cette recherche reste régie par la loi Huriet-Sérusclat

### **4.2.2 Pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments ayant participé à la phase pilote organisée par l'Afssaps, quel est le régime juridique applicable aux modifications substantielles et à la vigilance ?**

D'une manière générale, les modifications substantielles de recherches ayant participé à la phase pilote restent régies par la loi « Huriet-Sérusclat ».

*En ce qui concerne le Comité :*

- Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées initialement au comité fait l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées ;
- Aucune information relative à la vigilance n'est transmise au Comité.

*En ce qui concerne l'Afssaps :*

- Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées initialement fait l'objet d'une communication complémentaire auprès de l'Afssaps ; Néanmoins, concernant les recherches portant sur des médicaments, l'Afssaps admet que les modifications substantielles peuvent être déposées à l'Afssaps selon le nouveau format de dossier (formulaire) ;
- Tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à la recherche biomédicale et tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prête à la recherche est transmis à l'Afssaps dès que le promoteur en a connaissance.

## **4.3 Fichier national des personnes**

### **4.3.1 Pour les recherches en cours (anciennement sans bénéficiaire individuel direct) dois-je continuer à inscrire les personnes dans le fichier national ?**

Oui, pendant toute la durée de la recherche. Le fichier national inclut les données relatives aux personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales précédemment recueillies en application de l'article R. 1124-1 du CSP. Ces données seront détruites dans un délai de 12 mois suivant le début de la dernière participation de ces personnes à une recherche, sous réserve que la période d'exclusion fixée pour cette recherche soit achevée.

### **4.3.2 Pour les recherches relevant du régime juridique issu de la loi n°2004-806 du 9 août 2004, quelles personnes doivent être inscrites dans le fichier national ?**

Désormais, en application de l'article L. 1121-16 du CSP, doivent être inscrites :

1°) Les personnes qui se prêtent à des recherches portant sur des produits visés à l'article L. 5311-1 et :

- qui sont des volontaires sains,
- ou des personnes malades dont la pathologie est sans rapport avec l'objet de la recherche.

2°) Au cas par cas, selon les prescriptions du CPP, les personnes participant à tout autre catégorie de recherche, si le CPP estime que, compte-tenu des risques et des contraintes induites pour ces personnes, il est nécessaire de prévoir une interdiction de participer simultanément à une autre recherche, ou une période d'exclusion.

## **5. Le promoteur**

### **5.1. Dans quel cas le représentant légal du promoteur est-il obligatoire ?**

Un promoteur non établi au sein de l'Union européenne a l'obligation de désigner un représentant légal établi dans l'Union européenne ou dans l'espace économique européen pour réaliser une recherche biomédicale (Article L.1121-1 du CSP).

### **5.2. Quelle doit être la qualité du représentant légal du promoteur ?**

Tout comme le promoteur, le représentant légal doit être une personne physique ou morale. Il doit être établi dans l'Union européenne ou l'espace économique européen.

### **5.3. Quelles sont les responsabilités du représentant légal du promoteur ?**

Le représentant légal assume sur le territoire de l'Union européenne ou l'espace économique européen l'ensemble des responsabilités incombant au promoteur et est par conséquent responsable civilement et pénalement en cas de dommage lié à la recherche.

### **5.4. Un organisme prestataire de services peut-il être considéré comme le représentant légal du promoteur ?**

Oui, un organisme prestataire de services s'il est établi dans l'Union européenne ou l'espace économique européen peut être désigné en tant que représentant légal par un promoteur établi hors de l'Union européenne ou de l'espace économique européen.

### **5.5. Le représentant légal peut-il déléguer des tâches à un organisme prestataire de services ?**

Oui, tout comme le promoteur, le représentant légal peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions relatives à une recherche biomédicale à un organisme prestataire de services. Le représentant légal reste responsable des conséquences dommageables de la recherche, y compris celles générées par les organismes prestataires de services. Il demeure responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de la qualité et de l'intégrité des données de cette recherche.

Toutes les fonctions relatives à une recherche déléguées à un organisme prestataire de services et prises en charge par celui-ci sont spécifiées par écrit.

### **5.6. Un même représentant légal peut-il être désigné pour plusieurs recherches biomédicales en France ?**

Oui, rien ne s'oppose à la désignation d'un même représentant légal pour plusieurs recherches biomédicales réalisées en France.

### **5.7. Si un promoteur met en place plusieurs recherches biomédicales, peut-il désigner plusieurs représentants légaux ?**

Oui, le promoteur est libre de désigner des représentants légaux différents en cas de mise en place de plusieurs recherches biomédicales en France. En revanche, il n'est pas possible d'envisager plusieurs représentants légaux pour une seule recherche.

**5.8. Si l'on se porte représentant légal d'un promoteur non communautaire, l'assurance pour la recherche doit-elle être souscrite par le représentant légal ou par le promoteur?**

Le représentant légal doit souscrire une assurance en responsabilité civile pour garantir sa solvabilité et être en mesure d'indemniser tout dommage survenu lors de la réalisation de la recherche sur le territoire de l'Union européenne.

Le représentant légal a aussi la possibilité de mandater le promoteur non établi dans l'Union européenne ou l'espace économique européen, pour la souscription d'une assurance en son nom et pour son compte.

Toutefois, le contrat d'assurance souscrit par le promoteur non communautaire peut suffire si ce contrat considère comme étant assurés le promoteur ainsi que tout intervenant au titre de la recherche. Mais la notion « d'intervenant au titre de la recherche » est une notion large. Si, dans le contrat, la section relative aux exclusions ne mentionne pas le représentant légal, on peut considérer que le représentant légal établi sur le territoire communautaire, peut être qualifié « d'intervenant au titre de la recherche » et donc couvert par le contrat d'assurance souscrit au nom du promoteur. Il est toutefois souhaitable que le représentant légal soit cité expressément comme intervenant de la recherche.

(Articles L. 1121-1, L.1121-10 et R.1121-7 du CSP)

Dans tous les cas, il convient en France, de souscrire une assurance dans les conditions énoncées à l'article L. 310-10 du code des assurances.

**5.9. L'assureur d'une recherche biomédicale doit-il être établi dans la communauté européenne?**

Oui, conformément à l'article L.310-10 du code des assurances, l'assureur doit être établi dans la Communauté européenne ou dans l'Espace économique européen.

**5.10. Est-il possible de prévoir des personnes à contacter différentes selon que le dossier est soumis à l'autorité compétente ou au comité de protection des personnes ?**

Oui, le promoteur peut désigner une personne différente à contacter selon qu'il s'agit de l'autorité compétente ou du CPP.

**5.11. Le dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale peut-il être déposé par une personne physique ou morale distincte du promoteur ?**

Oui, une autre personne que le promoteur ou son représentant légal peut déposer, au nom de ce promoteur ou de ce représentant légal, une demande d'autorisation à l'Afssaps et/ou une demande d'avis au comité de protection des personnes. Cependant, le promoteur ou son représentant légal demeure responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de la qualité et de l'intégrité des données de cette recherche.

## **6. Lieu de recherches / investigateur**

**6.1. La législation relative aux essais cliniques en France s'applique-t-elle à un lieu de recherches situé dans un territoire d'Outre-mer, par exemple Mayotte ?**

Oui mais avec des adaptations.

D'une façon générale les dispositions du titre II du livre 1er de la 1ère partie du CSP relatives aux recherches biomédicales s'appliquent aux territoires d'Outre-mer à l'exception de certains articles et sous réserves de certaines adaptations (cf. article L. 1512-1 du CSP pour Mayotte, article L. 1521-5 pour les îles Wallis et Futuna et article L. 1541-4 pour la Nouvelle Calédonie et en Polynésie française). Les CPP compétents sont ceux de l'inter-région Sud-ouest et Outre-mer.

## **6.2. La législation relative aux essais cliniques en France s'applique-t-elle à Monaco ?**

Non.

Pour Monaco, il existe un accord entre la Communauté européenne et la Principauté de Monaco sur l'application de certains actes communautaires au territoire de la Principauté de Monaco, notamment la directive 2001/20/CE (publié au Journal officiel de l'Union européenne le 19 décembre 2003). Cette Principauté reste cependant un pays tiers à l'Union européenne.

## **6.3. Qu'est-ce qu'un lieu de recherches ?**

Un lieu de recherches est un lieu de soins, un service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une recherche biomédicale (Article L. 1121-1 du CSP).

Certaines recherches biomédicales nécessitent d'être réalisées dans des lieux autorisés (Article L. 1121-13 du CSP).

## **6.4. Pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments, dans quels cas les lieux doivent être soumis à autorisation ?**

(1) Aux termes de l'article L.1121-13 du CSP, les lieux dans lesquels sont pratiqués les recherches biomédicales doivent faire l'objet d'une autorisation lorsque les recherches sont réalisées en dehors des lieux de soins, ou dans des services hospitaliers ou dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, lorsque ces recherches :

- nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité,
- ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

(2) Dans le cadre des recherches biomédicales portant sur des médicaments, l'acte consistant en une première administration à l'homme de médicament ne peut être considéré comme une pratique usuelle d'un service et ce type de recherche requiert d'être menée dans un lieu bénéficiant d'une autorisation, telle que prévue à l'article L. 1121-13 du CSP, même si ces recherches sont effectuées dans l'activité du service hospitalier concerné, telle qu'autorisée par l'agence régionale de santé en application de l'article L. 6122-1 du même code.

(3) Dans le cadre d'une recherche biomédicale portant sur des médicaments réalisée sur un volontaire sain (qui par définition présente une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence), même si cette recherche biomédicale est menée dans un service de soins, elle doit être menée dans un lieu autorisé au titre de l'article L. 1121-13 du CSP.

**Information :** les autorisations de lieux pour les recherches biomédicales portant sur les autres types de produits feront l'objet de questions traitées séparément.

#### **6.5. Qu'est-ce qu'un investigateur ? Qu'est-ce qu'un investigateur principal ?**

Conformément à l'article L.1121-1 du CSP, l'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. L'article L.1121-3 du CSP décrit notamment les conditions de direction et de surveillance de la recherche.

Si, sur un lieu de recherches, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur peut être appelé dans ce cas investigateur principal et les membres de l'équipe sont appelés les collaborateurs de l'investigateur, selon le glossaire défini dans la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Lorsque le promoteur confie la réalisation d'une recherche biomédicale à plusieurs investigateurs (essai multicentrique), il désigne parmi ceux-ci un investigateur coordonnateur.

#### **6.6. L'investigateur peut-il être assisté par d'autres personnes pour réaliser une recherche biomédicale ? Peut-il déléguer des fonctions dans le cadre de la recherche ?**

Oui, un investigateur peut désigner par écrit des personnes, médecin ou non, exerçant des fonctions sous sa surveillance, ces personnes sont appelées « collaborateurs de l'investigateur ».

(Voir également « 4.2 Adéquation des ressources allouées à la recherche » dans la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain)

L'investigateur tient à jour la liste fixant les fonctions respectives des différents membres de l'équipe à qui il les délègue dans le cadre de la recherche, selon leur compétence. Chaque collaborateur de l'investigateur établit un *curriculum vitae* (CV) daté et signé et tenu à jour. L'investigateur veille à ce que les collaborateurs à qui il délègue des fonctions dans le cadre de la recherche aient la compétence appropriée pour ces fonctions. Il reste responsable de la conduite de la recherche sur le lieu et est à ce titre « investigateur principal ».

#### **6.7. Qu'entend-on par « co-investigateur » ?**

La notion de « co-investigateur », utilisée fréquemment par les opérateurs, est la traduction du terme « subinvestigator » (défini au point 1.56 de la Note for guidance on good clinical practice, ICH Topic E6 - CPMP/ICH/135/95). Cette notion a été intégrée en droit français sous le terme « collaborateur de l'investigateur » (Cf. également questions 6.5 et 6.6 du présent document).

#### **6.8. Un collaborateur de l'investigateur, s'il est médecin, peut-il être investigateur ?**

Non. Le collaborateur de l'investigateur fait partie de l'équipe de l'investigateur mais n'est pas investigateur au sens de la loi (article L. 1121-1 du CSP).

#### **6.9. Un collaborateur de l'investigateur, s'il est médecin, peut-il être investigateur coordonnateur ?**

Non. Le collaborateur de l'investigateur fait partie de l'équipe de l'investigateur mais n'est pas investigateur au sens de la loi (article L. 1121-1 du CSP), et ne peut donc pas être désigné comme investigateur coordonnateur par le promoteur.

## 7. Personnes qui se prêtent à la recherche

### 7.1. Quelles sont les conditions en matière de régime de sécurité sociale pour participer à une recherche biomédicale ?

L'article L.1121-11 du CSP prévoit que sont interdites les recherches biomédicales sur les personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime.

Par conséquent, les seules personnes susceptibles de participer à de telles recherches sont les assurés d'un régime français d'assurance maladie (« les personnes affiliées ») et leurs ayants droit, ainsi que les personnes couvertes par un régime d'un Etat lié à la France par un instrument de coordination en matière de sécurité sociale prévoyant le service des prestations en nature de l'assurance maladie française (« les bénéficiaires »). Il appartient à l'investigateur de s'assurer, avant d'inclure une personne, qu'elle remplit bien ces conditions.

#### **(1) Un bénéficiaire de l'aide médicale d'Etat (AME) est-il visé par l'article L. 1121-11 du code de la santé publique et peut-il participer à une recherche biomédicale ?**

Un bénéficiaire de l'AME n'est ni assuré ni bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie français. Il ne peut donc pas participer à une recherche biomédicale.

#### **(2) Un ressortissant communautaire peut-il participer à une recherche biomédicale ?**

Plusieurs situations peuvent se présenter. Les plus fréquentes sont exposées ci-dessous :

- La personne, quelle que soit sa nationalité (communautaire ou non), est assurée d'un régime d'un autre Etat membre de l'UE-EEE-Suisse entrant dans le champ d'application des règlements (CEE) n°1408/71 et 574/72 de coordination des systèmes de sécurité sociale :

Si elle réside hors de France, pour participer à une recherche biomédicale sur le territoire français, la personne doit disposer d'un document communautaire attestant qu'elle y est expressément autorisée par son Etat d'affiliation, qui accepte ainsi de prendre en charge les frais exposés dans le cadre de cette recherche (carte européenne d'assurance maladie).

Si elle réside en France, la personne est, en général, « gérée » par une caisse française et bénéficie sur le territoire français des prestations de l'assurance maladie pour le compte de son Etat d'affiliation, comme si elle était assurée d'un régime français. Elle peut, dans cette situation, participer à une recherche biomédicale sans autorisation préalable de son Etat d'affiliation.

- Un ressortissant communautaire non assuré d'un régime d'un Etat membre visé par les règlements de coordination précités ne peut en aucun cas bénéficier des prestations servies par l'assurance maladie française et ne peut donc pas participer à une recherche biomédicale.

### **(3) Un ressortissant d'un Etat tiers à l'Union européenne peut-il participer à une recherche biomédicale ?**

Plusieurs situations peuvent également se présenter :

- Un ressortissant d'un Etat tiers à l'Union européenne, qui peut prétendre au bénéfice d'une convention bilatérale de sécurité sociale passée entre son pays et la France prévoyant le service des prestations en nature de l'assurance maladie française, peut participer à une recherche biomédicale, dans les conditions prévues par la convention.

- Un ressortissant d'un Etat tiers à l'Union européenne qui ne peut prétendre au bénéfice d'une telle convention et qui n'est pas non plus assuré d'un régime d'un autre Etat membre de l'UE-EEE-Suisse (cf. point (2)), ne peut pas participer à une recherche biomédicale.

## **8. Suivi et contrôle qualité de la recherche biomédicale (ou monitoring)**

### **8.1. Quelles sont les obligations des personnes chargées du contrôle de qualité de la recherche ?**

Selon l'article L. 1121-3 du CSP, « les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale et dûment mandatées\* à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal. »

Le contrôle de qualité de la recherche fait partie de la gestion de la recherche et à ce titre, il s'agit d'une responsabilité du promoteur au sens de l'article L. 1121-1 du CSP.

Dans le cadre du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale, le promoteur peut être amené à faire vérifier si les données recueillies sont conformes aux données de base contenues dans des documents sources. Ces vérifications impliquent la consultation directe des données médicales pertinentes au regard de la recherche (consultation des documents sources pertinents au regard du protocole) et, à ce titre, doivent obéir à des règles très strictes en matière de confidentialité (Article R. 5121-13 du CSP).

Les textes législatifs et réglementaires n'exigent pas que les personnes en charge d'un tel contrôle aient la qualité de médecin, ni que la personne désignant les personnes chargées du monitoring soit un médecin.

\*Le mandat est un contrat par lequel une personne, le mandant, donne à une autre personne, le mandataire, le pouvoir de faire un ou des actes juridiques en son nom et pour son compte. Le mandat peut être verbal. Il prend le plus souvent l'aspect d'un texte écrit, en empruntant la forme d'un acte sous seing privé.

Cf. Articles 1984 et 1985 du code Civil

## **9. Données et résultats de la recherche biomédicale**

### **9.1. Comment l'investigateur est-il informé des résultats de la recherche biomédicale ?**

L'investigateur ayant participé à une RBM est informé des résultats de la recherche soit lorsqu'il signe le rapport final établi dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, soit par l'investigateur coordonnateur ou le promoteur, en cas de recherche multicentrique (article R. 1123-60 du CSP).

### **9.2. Quelles sont les modalités d'information des personnes qui se sont prêtées à la recherche biomédicale concernant les résultats de celle-ci, surtout en cas de recherches avec suivi à long terme ?**

Le dernier alinéa de l'article L. 1122-1 du CSP dispose qu'à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information.

La date effective de la fin de la recherche est « le terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche ou, le cas échéant, le terme défini dans le protocole » (article R. 1123-59 du CSP). Il est également prévu que dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, un rapport final est établi par le promoteur et que les investigateurs sont informés des résultats de la recherche par l'investigateur coordonnateur ou le promoteur (article R.1123-60 du CSP) (cf. également question 9.1 du présent document). Ainsi, les personnes peuvent être informées des résultats de la recherche par l'investigateur, après la rédaction du rapport final.

### **9.3. Est-il possible de transférer les données du promoteur d'une recherche biomédicale à une personne physique ou morale différente de celle du promoteur ?**

Pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, la décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 novembre 2006, relative aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour ces recherches prévoit au chapitre 8 que « tout changement de propriété des données est documenté » et que « le nouveau propriétaire assume la responsabilité de la conservation et de l'archivage des données conformément aux dispositions en vigueur ».

Un promoteur peut transférer les données d'une recherche biomédicale à une personne différente et les données peuvent donc être conservées par cette autre personne dans la mesure où le changement de propriété est documenté. Le nouveau détenteur des données doit pouvoir mettre à disposition des autorités compétentes toutes les données concernant la recherche biomédicale.

### **9.4. Lorsque les données du promoteur ont été transférées à un nouveau propriétaire après la fin de la recherche, celui-ci devient-il promoteur *a posteriori* ?**

Non. Selon l'article L. 1121-1 du CSP, le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Le nouveau propriétaire des données, même s'il acquiert la totalité des documents relatifs à la recherche biomédicale, ne devient pas pour autant le promoteur *a posteriori* dans la mesure où il n'a assuré ni la gestion de la recherche biomédicale ni sa responsabilité. Toutefois, il sera considéré comme responsable de l'utilisation des données et de leur conservation et archivage.

## **10. Documents essentiels relatifs à la RBM**

### **10.1. Quelle est la durée de conservation des documents et données essentiels aux recherches biomédicales ?**

Selon l'arrêté du 11 août 2008 modifiant l'arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur des médicaments à usage humain et l'arrêté du 11 août 2008 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale autre que celle portant sur des médicaments à usage humain, les durées de conservation des documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale après la fin de l'essai ou son arrêt anticipé, sont d'au moins :

- Pour les recherches portant sur des dispositifs médicaux : 15 ans
- Pour les recherches portant sur des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* : 15 ans

- Pour les recherches portant sur des dispositifs médicaux incorporant une substance qui si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament dérivé du sang : 40 ans
- Pour les recherches portant sur des médicaments à usage humain : 15 ans
- Pour les recherches portant sur des médicaments à usage humain dérivés du sang : 40 ans
- Pour les recherches portant sur des produits cosmétiques : 10 ans
- Pour les recherches portant sur des produits sanguins labiles, organes, tissus d'origine humaine ou animale, ou préparations de thérapie cellulaire : 30 ans
- Pour les recherches portant sur des produits non mentionnés à l'article L.5311-1 du CSP : 15 ans.

### **10.2. Pourquoi les durées de conservation des documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale sont différentes en fonction du type de produit ?**

Les durées de conservation des documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale ont été fixées en fonction de la nature et de la sensibilité des produits faisant l'objet de la recherche biomédicale et également de manière à assurer une certaine cohérence avec la durée de conservation des données dans le cadre de la traçabilité.

Ainsi, la durée de conservation des documents et données essentiels à la recherche biomédicale portant sur des médicaments dérivés du sang a été fixée à quarante ans, ce qui est cohérent avec l'article R. 5121-195 du CSP qui prévoit la même durée de conservation pour l'ensemble des enregistrements recueillis pour les médicaments dérivés du sang utilisés en situation de soin (et non en recherche biomédicale).

### **10.3. Que doit contenir le dossier médical d'une personne incluse dans une recherche biomédicale ?**

Le dossier de la personne qui se prête à la recherche correspond au dossier médical avec l'ensemble des documents réunissant les informations personnelles et médicales concernant cette personne (par exemple dossier hospitalier, fiche d'observation...). Ces informations sont relatives à la santé d'une personne qui peut être malade ou ne présenter aucune affection.

Pour les usagers du système de santé, les informations devant figurer dans le dossier médical sont prévues au premier alinéa de l'article L. 1111-7 et aux articles R. 1112-2 et R. 1112-3 du CSP.

Dans le cadre de la recherche, ce dossier sert à la vérification de l'authenticité et de la cohérence des informations recueillies dans le cahier d'observation et si nécessaire à compléter ou à corriger ce cahier, pour autant que les conditions réglementant l'utilisation et la consultation de ces documents soient respectées.

La participation de la personne à la recherche ainsi que les modalités du recueil de son consentement et de la délivrance de l'information en vue de le recueillir sont précisées dans ce dossier.

### **10.4. Qu'entend-on par données sources ?**

C'est l'ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, qui sont relatifs aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche biomédicale et qui sont nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources, quel que soit le support utilisé (papier, électronique...).

## Partie II : Questions par type de RBM

### 1. Médicaments expérimentaux

#### 1.1. Quelle est la finalité d'un étiquetage spécifique pour les médicaments expérimentaux ?

L'étiquetage d'un médicament expérimental doit garantir la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permettre l'identification du produit et de la recherche biomédicale, et faciliter l'usage adéquat du médicament expérimental (Article R. 5121-16 du CSP).

Dès lors, l'étiquetage des médicaments expérimentaux (ME) contribue à assurer la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et de leur entourage et ce plus particulièrement si le traitement est pris en ambulatoire. De plus, il constitue un élément utile pour la traçabilité du médicament au cours de la recherche. Cette traçabilité permet un contrôle de l'observance du traitement, qui permet de s'assurer de la fiabilité des données.

#### 1.2. Quels textes juridiques obligent les médicaments expérimentaux à disposer d'un étiquetage spécifique ?

En France, un étiquetage spécifique pour les médicaments expérimentaux est obligatoire en vertu de l'article R. 5121-16 du CSP.

Le contenu de l'étiquetage de ces médicaments est défini dans l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ou aux points 26 à 32 de la ligne directrice particulière 13 intitulée « Fabrication des médicaments expérimentaux » des bonnes pratiques de fabrication (BPF) (décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 juillet 2009 relative aux BPF).

Un étiquetage spécifique « simplifié » est également envisageable dans certains cas, pour plus d'informations se reporter aux questions relatives à l'étiquetage spécifique « simplifié » (cf. question 1.5 du présent document).

#### 1.3. Quels textes juridiques déterminent le niveau de conditionnement sur lequel figurent les mentions spécifiques au médicament expérimental ?

Les textes suivants précisent le niveau de conditionnement sur lequel les informations doivent figurer : l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ou les points 26 à 32 de la ligne directrice particulière 13 intitulée « Fabrication des médicaments expérimentaux » des BPF (décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 juillet 2009 relative aux BPF).

#### 1.4. Concernant l'étiquetage des médicaments expérimentaux, est-il possible de rédiger une seule étiquette pour plusieurs études ?

Non, au vu de l'article R.5121-16 du CSP et de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des ME et du point 26 de la ligne directrice particulière 13 des BPF (décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 juillet 2009 relative aux BPF) : « l'étiquetage doit garantir la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permettre l'identification du produit et de la recherche... ».

Or, l'étiquetage des ME comportant les références de plusieurs recherches biomédicales ne permet pas d'identifier précisément la recherche concernée et pourrait poser un problème de traçabilité mais

aussi de comptabilité des produits telle que prévue par les points 54 et 55 de la ligne directrice particulière 13 des BPF.

De plus, pour les recherches biomédicales en double insu, la garantie de pouvoir connaître la nature du produit reçu nécessite de pouvoir identifier sans ambiguïté la recherche à laquelle participe la personne concernée par la levée d'insu en urgence, et ce, selon une méthodologie et des procédures très précises.

Par conséquent, faire figurer sur la même étiquette les références de plusieurs recherches biomédicales n'est pas approprié en termes de traçabilité et comptabilité des produits et de sécurité des personnes.

### **1.5. Dans quel cas un étiquetage spécifique « simplifié » d'un médicament expérimental peut-il être utilisé et en quoi consiste-t-il ?**

Les dispositions suivantes prévoient les mentions à faire figurer lorsqu'il s'agit d'un étiquetage « simplifié » :

- point 7 de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux
- ou point 32 de la ligne directrice particulière 13 intitulée « Fabrication des médicaments expérimentaux » des bonnes pratiques de fabrication (BPF) (décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 juillet 2009, relative aux bonnes pratiques de fabrication).

« Il est possible d'utiliser un étiquetage « simplifié » lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la conception de la recherche ne requiert pas de fabrication ou de conditionnement particulier,
- la recherche est conduite avec des médicaments bénéficiant, dans les États membres concernés par la recherche biomédicale, d'une autorisation de mise sur le marché, et fabriqués ou importés conformément aux dispositions réglementaires,
- les personnes qui se prêtent à la recherche présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont visées par l'indication mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché précitée.

Les renseignements suivants sont ajoutés au conditionnement d'origine mais n'occulent pas les mentions figurant déjà sur le conditionnement initial :

- i. Nom du promoteur, de l'organisme prestataire de services ou de l'investigateur ;
- ii. Code de référence de la recherche, permettant d'identifier la recherche, le lieu de recherches, l'investigateur et la personne qui se prête à la recherche. »

### **1.6. Dans quelle langue l'étiquetage d'un médicament expérimental doit-il être rédigé ?**

L'article R.5121-16 du CSP précise : « Les renseignements qui figurent sur l'étiquetage sont rédigés au moins en français. L'étiquetage doit garantir la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité, permettre l'identification du produit et de l'essai et faciliter l'usage adéquat du médicament expérimental... ».

### **1.7. Doit-on attendre la rédaction du rapport final de la recherche avant de détruire les médicaments expérimentaux ? Et quels textes juridiques doivent être pris en compte pour savoir s'il est possible de les détruire ?**

Les textes de référence relatifs à la destruction des ME indiquent :

- « Les quantités expédiées de médicaments et les quantités utilisées et retournées de médicaments sont enregistrées, comptabilisées et vérifiées pour chaque lieu de recherches et pour chaque période de la recherche par le promoteur ou par une personne agissant pour son compte.

La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherches ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante, et qu'un bilan comparatif a été accepté » (point 54 de la ligne directrice particulière 13 des BPF, décision du directeur général de l'Afssaps du 24 juillet 2009 relative aux BPF).

- La finalité de la documentation finale de la gestion et de la comptabilité des médicaments est de permettre de vérifier que le ou les ME ont été utilisés conformément au protocole, celle-ci doit comprendre la comptabilité finale et le bilan comparatif des ME.  
(Cf. Décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 novembre 2006 relative aux BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, points 8.4.1 et 8.4.2).

Ces deux références réglementaires ne font pas de lien entre la destruction des ME et le rapport final de la recherche qui doit être rédigé dans l'année qui suit la fin de la recherche.

Par ailleurs, il convient de souligner que le point 37 de la ligne directrice particulière 13 des BPF mentionne la constitution d'une échantillote. A ce titre, il convient de garder un échantillon de chaque lot de médicaments expérimentaux jusqu'à rédaction du rapport final de la recherche biomédicale.

#### **1.8. Quelles données seront exigées et à qui lors d'une inspection dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament ?**

La liste minimale des documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale est présentée au chapitre 8 de la décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 novembre 2006 relative aux BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Le promoteur et l'investigateur conservent les documents et données relatifs à la recherche, qui leur sont spécifiques, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment l'arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain (cf. également question 10.1 du présent document).

Dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou lorsque le médicament est autorisé, le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve les documents et données relatifs à la recherche conformément à l'annexe de l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du CSP.

De même, les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux sont conservés par le promoteur ou un autre propriétaire des données aussi longtemps que le médicament est autorisé (Article R. 5124-57-6 du CSP).

Les documents essentiels sont conservés de manière à pouvoir être rapidement mis à la disposition des autorités compétentes qui en feraient la demande.

Tout changement de propriété devant être documenté, le nouveau propriétaire des données doit pouvoir mettre à disposition des autorités compétentes toutes les données concernant l'essai clinique.

#### **1.9. A qui doit-on signaler les défauts de qualité de médicaments expérimentaux ?**

Deux situations sont à distinguer :

a. Le médicament expérimental n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et il est utilisé seulement dans le contexte d'un essai clinique.

Conformément aux dispositions de l'article L. 1123-10 du CSP, le promoteur notifie les défauts de qualité en tant que fait nouveau intéressant notamment le produit, à l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB/UEC). Le signalement est donc déclaré par le promoteur à la DEMEB/UEC et la DEMEB/UEC gère ce signalement.

## b. Le médicament expérimental a une AMM sur le marché français

Si le titulaire de l'AMM est soit le promoteur ou s'il a fourni le médicament expérimental au promoteur (il y a maîtrise par le titulaire de l'AMM du médicament expérimental) : le signalement se fait par le pharmacien responsable (PR) du fabricant ou de l'exploitant du médicament au département de veille sanitaire de la Direction de l'inspection et des établissements (DIE/DVS) et l'existence de l'essai clinique est signalée dans le volet 1 du formulaire de déclaration « Fiche produit » (disponible sur le site de l'Afssaps : Publications>Formulaires et constitutions de dossiers>Produits de santé>Médicaments>Signalement d'un défaut de qualité sur un médicament>Fiche produit à remplir par les industriels). En parallèle, le promoteur envoie une copie de ce document à la DEMEB/UEC afin de répondre aux obligations de l'article L.1123-10 du CSP.

En outre, il appartient aux promoteurs utilisant dans les essais cliniques des médicaments ayant une AMM en France de s'informer des retraits de lots ou de produits par l'Afssaps et de s'assurer que le fournisseur de médicament utilisé comme référence ou de tout autre médicament devant être utilisé dans la recherche biomédicale, dispose d'un système lui permettant de rappeler tout produit fourni, selon le point 50 de la ligne directrice particulière 13 intitulée « Fabrication des médicaments expérimentaux » des BPF (décision du directeur général de l'Afssaps en date du 24 juillet 2009 relative aux BPF). Le promoteur ayant connaissance de ce fait nouveau le déclare à la DEMEB/UEC selon l'article L. 1123-10 du CSP, la DEMEB/UEC informe le DIE/DVS et gère ce fait nouveau dans le contexte de la recherche en relation avec DIE/DVS.

### **1.10. A partir de quel moment le promoteur d'un essai clinique doit-il commencer à recueillir et évaluer les événements indésirables pour un patient donné ?**

La réglementation relative aux recherches biomédicales exige le recueil et l'évaluation des événements survenant au cours de la recherche comprenant notamment ceux liés au produit et ceux liés aux procédures de l'essai clinique.

Le recueil par l'investigateur puis le promoteur des événements et des effets indésirables mentionnés à l'article L. 1123-10 du CSP est réalisé à partir de la date effective de commencement de la recherche correspondant à la date de la signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche. Pour un participant donné, ce recueil débute à partir de la date de la signature du formulaire de consentement.

Un événement indésirable est défini comme toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche (article R. 1123-39, 1°). Un effet indésirable d'un médicament expérimental est défini comme toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée (article R. 1123-39, 3°).

### **1.11. Pour le recueil des événements indésirables non graves, y a-t-il des exigences spécifiques pour le type de données à recueillir et le format ?**

L'arrêté du 24 mai 2006 fixe la forme, le contenu et les modalités de déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur des médicaments à usage humain.

La réglementation ne prévoit pas de format type pour le recueil des événements indésirables non graves. Toutefois, il convient de souligner que ce recueil est généralement réalisé à l'aide des cahiers d'observation selon un format standardisé prenant en compte les objectifs de la recherche et leurs critères d'évaluation. Par ailleurs, le promoteur doit notamment tenir des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par les investigateurs (article R. 1123-44 du CSP), ainsi que mettre à jour la brochure pour l'investigateur (qui comporte une section relative à la sécurité), établir un rapport annuel de sécurité (article R. 1123-53 du CSP) et faire une analyse des événements indésirables dans le rapport final de l'essai (§12 Safety evaluation de la note for guidance on structure and content of clinical study reports ICH Topic E3 - CPMP/ICH/137/95). Le respect de telles obligations implique que le promoteur recueille suffisamment d'éléments d'information sur les

événements indésirables survenus dans la recherche pour lui permettre d'en effectuer une analyse pertinente.

**1.12. Dans le cadre d'un essai multicentrique, le recueil des évènements indésirables dès le début de l'essai et indépendamment de la prise du médicament expérimental est-il applicable aux seuls patients en France ?**

Non. Les dispositions relatives à la vigilance telles que prévues par la réglementation française et reprises dans l'avis aux promoteurs de recherches biomédicales portant sur le médicament (disponible sur le site internet de l'Afssaps rubrique activités > essais cliniques > EC - médicaments et produits biologiques - avis aux promoteurs) sont issues de la transposition de la directive européenne 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments et notamment de l'indication détaillée publiée par la Commission européenne et disponible sur son site Internet, intitulée "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use".

C'est pourquoi, l'article R. 1123-44 du CSP dispose que le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont transmis à l'Afssaps à sa demande.

Il est à cet égard prévu que dans le cadre d'un essai multicentrique et international, ce recueil concerne les événements indésirables survenus en France et en dehors du territoire national au cours de la recherche et doit débuter dès signature du consentement de la première personne participant à l'essai, que cette personne soit incluse en France ou hors du territoire national.

## **2. Dispositifs médicaux & DMDIV**

Rubrique(s) prochainement disponible sur cette FAQ.

## **3. Produits cosmétiques ou de tatouage**

**3.1 Comment déterminer si une recherche biomédicale portant sur des produits cosmétiques entre ou non dans le champ d'application de la loi du 9 août 2004 ?**

L'Afssaps a entrepris, en collaboration avec les experts du groupe de travail sur les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques, de l'industrie et de ses prestataires de services dans le domaine de la recherche biomédicale, l'élaboration de recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques.

La version en cours (7 septembre 2006) est disponible sur le site internet de l'Afssaps (rubrique Activités > Essais cliniques > Essais cliniques produits cosmétiques ou de tatouage > Recommandations-Avis-Formulaire).

Ces recommandations ont pour objectif d'exposer les principes devant guider les promoteurs pour déterminer si une recherche biomédicale entre ou non dans le champ d'application de la loi n°2004-806 du 9 août 2004. Chaque recherche étant conçue de manière spécifique, il importe que le promoteur applique une démarche au cas par cas pour répondre à la question du choix du cadre réglementaire dans lequel celle-ci s'inscrit.

Ce document est constitué de trois parties :

- 1- La première rappelle la réglementation communautaire et nationale concernant les produits cosmétiques ;
- 2- La deuxième expose les principes de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- 3- La troisième présente la démarche et les paramètres à prendre en compte pour déterminer si une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique entre dans le champ d'application de la loi du 9 août 2004.

### **3.2 Concernant la constitution du dossier de demande d'autorisation d'une recherche biomédicale, quelles sont les documents et informations à présenter pour la partie relative aux « spécifications et résultats des essais physico-chimiques et microbiologiques » ?**

Ces documents et informations sont usuellement les suivants :

- *Pour le ou les produits à étudier et le placebo ou excipient :*

- spécifications et résultats des contrôles physico-chimiques effectués sur le ou les lots qui seront utilisés lors de la recherche ;
- norme ou procédure technique utilisée pour déterminer la flore totale et la flore fongique et celle utilisée pour déterminer l'absence de germes pathogènes, types de germes pathogènes recherchés, et résultats des contrôles microbiologiques effectués sur le ou les lots qui seront utilisés lors de la recherche ;
- données sur l'efficacité du système conservateur.

- *Pour un comparateur de type produit cosmétique commercialisé qui est reconditionné pour la recherche :*

- référence du ou des lots utilisés pendant la recherche ;
- spécifications et résultats des contrôles physico-chimiques effectués sur le ou les lots qui seront utilisés lors de la recherche, avant déconditionnement, puis après reconditionnement ;
- norme ou procédure technique utilisée pour déterminer la flore totale et la flore fongique et celle utilisée pour déterminer l'absence de germes pathogènes, types de germes pathogènes recherchés, et résultats des contrôles microbiologiques effectués sur le ou les lots qui seront utilisés lors de la recherche (contrôle à effectuer sur le ou les lots après reconditionnement) ;
- attestation spécifiant les conditions de réalisation des opérations de déconditionnement et de reconditionnement et nom de la personne qualifiée désignée conformément à l'article L. 5131-2 du CSP.

Il est recommandé aux promoteurs de contacter l'Afssaps ([aec.cos@afssaps.sante.fr](mailto:aec.cos@afssaps.sante.fr)) en cas d'information complémentaire souhaitée sur cette partie.

### **3.3 Quelles sont les recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale soumises à une autorisation expresse ?**

Conformément aux dispositions de l'article L. 1125-3 du CSP et de l'arrêté du 16 août 2006 *fixant* la liste des ingrédients d'origine animale contenus dans des produits cosmétiques sur lesquels porte une recherche biomédicale sont soumises à une autorisation expresse les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques contenant les ingrédients d'origine bovine, ovine et caprine dont l'utilisation dans la composition des produits cosmétiques n'est pas interdite par l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques.

### **3.4 Quelles sont les dispositions applicables aux recherches interventionnelles portant sur un produit cosmétique en matière de vigilance ?**

Elles sont présentées aux articles L. 1123-10, R. 1123-39, R. 1123-40, R. 1123-42 à R. 1123-45, R. 1123-49, R. 1123-52 à R. 1123-54 du CSP. La forme, le contenu et les modalités de déclaration des effets indésirables, des faits nouveaux et du rapport de sécurité sont détaillées dans les arrêtés du 24 août 2006 disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (rubrique Activités > Essais cliniques > Essais cliniques produits cosmétiques ou de tatouage > Réglementation).

Concernant les délais de déclarations de vigilance à l'Agence :

- une *suspicion d'effet indésirable grave*, survenue en France et hors du territoire national, doit être déclarée sans délai et au plus tard dans un délai de 7 jours, à compter du jour où le promoteur en a connaissance ;

- une *suspicion d'effet indésirable ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité*, survenue en France et hors du territoire national, doit être déclarée le plus rapidement possible et dans un délai de 15 jours, à compter du jour où le promoteur en a connaissance. En outre, les informations complémentaires concernant les effets indésirables graves et ceux ayant nécessité un traitement médical ainsi que les faits nouveaux au sens de l'article L. 1123-10 du CSP sont transmis à l'Afssaps et au comité de protection des personnes sans délai à compter du jour où il en a eu connaissance ;

- les *autres effets indésirables* doivent être déclarés :

- . en fin de recherche pour un essai clinique de durée inférieure à 3 mois,
- . ou trimestriellement pour un essai clinique de durée supérieure ou égale à 3 mois.

- Quant au *rapport de sécurité* qui couvre la période allant de la date d'autorisation de la recherche à la date anniversaire du début de la recherche, il doit être envoyé dans les 60 jours qui suivent la période qu'il couvre. A noter que le rapport de sécurité d'une recherche biomédicale de courte durée (inférieure à 6 mois par exemple) va couvrir la période allant de la date d'autorisation à la date de fin de recherche. Il devrait donc être envoyé dans les 60 jours qui suivent la période qu'il couvre.

### **3.5 Les effets indésirables survenus dans le cadre de recherches non interventionnelles portant sur un produit cosmétique sont-ils soumis aux obligations de déclaration de vigilance prévues aux articles L.1123-10 et R.1123-49 du code de la santé publique régissant les recherches interventionnelles ?**

Non. Les effets indésirables graves survenus dans le cadre d'un essai non interventionnel de produits cosmétiques (essai au cours duquel l'utilisation du ou des produit(s) à étudier se fait dans les conditions normales d'emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions) sont soumis aux seules dispositions relatives à la cosmétovigilance (article L. 5131-9 du CSP).

## **4. Médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie cellulaire xénogénique ou de thérapie génique**

Rubrique(s) prochainement disponible sur cette FAQ.

## **5. Produits sanguins labiles, organes, tissus d'origine humaine ou animale, préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L.1243-1 du CSP**

Rubrique(s) prochainement disponible sur cette FAQ.

## **6. Recherches ne portant pas sur des produits de santé**

Rubrique(s) prochainement disponible sur cette FAQ.