

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

NOR : SANP0622226A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

Vu la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ;

Vu le code de la santé publique, et notamment l'article R. 1123-20 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

Art. 1^{er}. – En vue d'être joint à une demande d'autorisation de recherche biomédicale à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à une demande d'avis au comité de protection des personnes, le protocole d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, tel que défini à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, est approuvé d'une part par le promoteur et d'autre part par l'investigateur coordonnateur ou à défaut par l'investigateur.

Art. 2. – Le protocole d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain est établi selon les dispositions des indications détaillées mentionnées aux articles 8 et 9.8 de la directive 2001/20/CE susvisée et respecte le contenu décrit en annexe du présent arrêté.

Art. 3. – Les informations suivantes sont jointes au protocole et justifiées, si elles ne figurent pas déjà dans celui-ci :

1. Si la recherche porte sur un médicament expérimental administré pour la première fois chez l'homme :
 - 1.1. Choix de mener la recherche sur des patients ou des volontaires sains ;
 - 1.2. Choix de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration du médicament expérimental ;
 - 1.3. Choix de la première dose administrée, de la dose maximale prévue et du nombre de personnes recevant le médicament expérimental simultanément ;
 - 1.4. Rythme de progression des doses et les modalités de décision ;
 - 1.5. Durée d'exposition au médicament expérimental pour une personne ;
 - 1.6. Paramètres d'évaluation en fonction notamment des données non cliniques ;
 - 1.7. Modalités de surveillance des volontaires en fonction notamment des données non cliniques, y compris la durée de surveillance et la procédure de suivi ainsi que les procédures de prise en charge médicale des personnes se prêtant à la recherche en cas d'urgence ;
 - 1.8. Modalités détaillées de réalisation de la recherche, notamment des séquences ou périodes d'administration du médicament expérimental aux personnes y compris la chronologie d'administration du médicament expérimental à chaque personne se prêtant à la recherche ;
 - 1.9. Critères d'arrêt de l'administration d'une dose, les critères d'arrêt d'incrément des doses, les critères d'arrêt de la recherche pour une personne se prêtant à la recherche et les critères d'arrêt de l'ensemble de la recherche ;

2. L'utilisation par le promoteur de la possibilité prévue à l'article R. 5124-3-1 du code de la santé publique permettant, de façon exceptionnelle, la mise à disposition de médicaments expérimentaux par un investigateur défini à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique à d'autres investigateurs lorsque la recherche biomédicale se déroule hors d'un établissement mentionné à l'article L. 5126-1 du même code disposant d'une pharmacie à usage intérieur ;

3. L'identification du document servant de référence pour déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave ;

4. L'indication des motifs justifiant ou non la constitution d'un comité de surveillance indépendant ;

5. La définition de la fin de la recherche si elle ne correspond pas au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche et la justification de cette définition ;

6. Les modalités de la prise en charge médicale des personnes prévue en fin de recherche, si elle est nécessaire, ainsi qu'en cas d'arrêt prématuré du traitement et en cas d'exclusion de la recherche ;

7. Le cas échéant, l'interdiction pour les personnes de participer simultanément à une autre recherche et la période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche ;

8. La description des modalités de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche et la justification de l'inclusion de personnes mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 du code de la santé publique, notamment lorsque la recherche est mise en œuvre dans des situations d'urgence mentionnées à l'article L. 1122-1-2 du même code ;

9. A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, la mention de la possibilité pour l'investigateur, dans le respect de sa confiance, de réserver certaines informations liées à ce diagnostic, conformément à l'article L. 1122-1 du code de la santé publique ;

10. Le cas échéant, mention des modalités particulières de levée de l'insu et de déclaration de suspicion d'effets indésirables graves inattendus à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné telles que mentionnées à l'article 8 de l'arrêté fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain en date du 24 mai 2006.

Art. 4. – Le présent arrêté entre en vigueur dans les conditions prévues aux articles 15 et 17 du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

Art. 5. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 24 mai 2006.

Pour le ministre et par délégation :
*Le chef du service politique de santé
et qualité du système de santé,*
D. EYSSARTIER

A N N E X E

CONTENU DU PROTOCOLE D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE PORTANT SUR MÉDICAMENT À USAGE HUMAIN

Le contenu du protocole d'une recherche biomédicale comporte les informations suivantes et est présenté, si possible, selon le plan suivant.

Toutefois, certaines informations peuvent être contenues dans d'autres documents que le protocole, notamment dans la brochure pour l'investigateur. Ces documents sont alors référencés dans le protocole.

1. Informations générales précisant notamment :

- le titre complet de la recherche et le titre abrégé, le cas échéant, le numéro de code du protocole attribué par le promoteur, le numéro de version et la date du protocole. Toutes les modifications doivent également être numérotées et datées en vigueur ;
- le nom et les coordonnées du promoteur et, le cas échéant, de son représentant légal dans la Communauté européenne ainsi que de l'organisme prestataire de service chargé du suivi de l'essai, s'il s'agit d'un organisme différent du promoteur ;
- le nom et la qualité de la ou des personnes autorisées à signer le protocole et ses modifications éventuelles au nom du promoteur ;
- le nom, la qualité et les coordonnées du responsable de la recherche au niveau du promoteur ;
- le nom et la qualité du ou des investigateurs et les coordonnées du ou des lieux de recherches. En cas d'essai multicentrique, seules les coordonnées de l'investigateur coordonnateur peuvent être indiquées ici, les coordonnées des autres investigateurs pouvant être indiquées en pièce jointe ou dans un document distinct.

2. Justification scientifique et description générale de la recherche :

2.1. Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux.

2.2. Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée.

2.3. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche.

- 2.4. Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée de traitement.
- 2.5. Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.
- 2.6. Description de la population à étudier.
- 2.7. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche.

3. Objectifs de la recherche :

Description de l'objectif principal de la recherche et, le cas échéant, des objectifs secondaires ainsi que des objectifs de toute étude ancillaire éventuelle.

4. Conception de la recherche :

- 4.1. Énoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires.
- 4.2. Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus.
- 4.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais incluant notamment :
 - a) Le tirage au sort ;
 - b) Les méthodes de mise en insu.
- 4.4. Description de la posologie et des modalités d'administration du ou des médicaments expérimentaux. Description de la forme unitaire, du conditionnement et de l'étiquetage du ou des médicaments expérimentaux.
- 4.5. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de l'essai, y compris le suivi, le cas échéant.
- 4.6. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :
 - de la participation d'une personne à la recherche ;
 - d'une partie ou de la totalité de la recherche.
- 4.7. Procédures de comptabilité du ou des médicaments expérimentaux.
- 4.8. Dispositions mises en œuvre en vue du maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu, le cas échéant.
- 4.9. Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.

5. Sélection et exclusion des personnes de la recherche :

- 5.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.
- 5.2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.
- 5.3. Procédure d'arrêt prématuré de traitement correspondant à l'arrêt du traitement par le médicament expérimental, et procédure d'exclusion de la recherche correspondant à l'arrêt du traitement et du suivi de la personne dans le cadre de la recherche :
 - a) Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne de la recherche ;
 - b) Modalités et calendrier de recueil pour ces données ;
 - c) Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant ;
 - d) Modalités de suivi de ces personnes.

6. Traitement administré aux personnes qui se prêtent à la recherche :

Seront notamment décrits dans cette section les médicaments expérimentaux et les médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche :

- 6.1. Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche.
- 6.2. Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.
- 6.3. Méthodes de suivi de l'observance au traitement.
- 6.4. Conditions de stockage des médicaments expérimentaux.

7. Évaluation de l'efficacité :

- 7.1. Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité.
- 7.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité.

8. Évaluation de la sécurité :

- 8.1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité.

- 8.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité.
- 8.3. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.
- 8.4. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.
9. Statistiques :
 - 9.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues.
 - 9.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches avec sa justification statistique.
 - 9.3. Degré de signification statistique prévu.
 - 9.4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche.
 - 9.5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides.
 - 9.6. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.
 - 9.7. Choix des personnes à inclure dans les analyses.
10. Droit d'accès aux données et documents source.
11. Contrôle et assurance de la qualité.
12. Considérations éthiques.
13. Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche.
14. Financement et assurance, si ces points ne font pas l'objet d'un document distinct (par exemple, contrat ou convention).
15. Règles relatives à la publication.
16. Liste des annexes, le cas échéant.