



Inspection générale
des affaires sociales

Evolution des comités de protection des personnes (CPP) évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi "Jardé" du 5 mars 2012

RAPPORT

Établi par

Christian CAHUT

Muriel DAHAN

Philippe COSTE

Conseillers généraux des établissements de santé

- Janvier 2014-

2013-103R

SYNTHESE

L'attractivité de notre pays pour la recherche clinique est un enjeu dont la priorité est aujourd'hui encore réaffirmée, au travers des stratégies nationales de santé et de recherche, ainsi que des objectifs du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) et du Comité stratégique de filière Industries et technologies de santé (CSF). La place de la France dans ce domaine sur la scène internationale dépend bien sûr de la qualité des équipes et de leurs pratiques, mais aussi de la fluidité des évaluations permettant à un projet d'être effectivement mis en œuvre, par des inclusions de patients, dans des délais les plus réduits possible. L'Europe, consciente que ses objectifs de simplification n'ont pas été favorisés par les réglementations antérieures, a pris l'initiative de l'élaboration d'un Règlement, dont l'adoption est prévue pour le printemps 2014. Cette démarche vise à réduire les contraintes et, de façon drastique, les délais, avec une obligation de résultat au travers d'une mesure d'autorisation tacite en l'absence de réponse dans le délai.

En France, la loi Jardé du 5 mars 2012 vise à clarifier le champ de la recherche sur la personne humaine, plus large que celui des recherches biomédicales encadrées par la loi HURIET-SERUSCLAT de 1988 et ses modifications ultérieures, considérant trois catégories : interventionnelles (stade 1), interventionnelles à risques et contraintes minimales (stade 2) et non interventionnelles (stade 3). La loi Jardé, sans revenir sur les procédures d'autorisation par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) pour les essais cliniques ou par la Direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI) pour les collections d'échantillons biologiques, tente notamment de simplifier les circuits de recueil des avis de comités d'éthique. Ces derniers sont en effet indispensables pour démarrer les recherches de stade 1 et 2, mais aussi pour la publication des résultats de toute recherche dans des revues scientifiques internationales appliquant les recommandations de Vancouver.

La loi fait des comités de protection des personnes (CPP), aujourd'hui reconnus comme étant les comités d'éthique de la recherche en France, un guichet unique de soumission par les promoteurs de projets entrant dans les trois catégories. En particulier, il est prévu que les recherches non interventionnelles (stade 3) soient soumises aux CPP, alors qu'elles étaient en grande partie évaluées sur leurs aspects protection des données personnelles par le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, dont l'avis est sollicité avant autorisation de la Commission nationale Informatique et Libertés (CNIL). La loi vise par ailleurs à diminuer l'hétérogénéité des actuels 39 CPP répartis sur le territoire, en créant une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, et à améliorer la transparence et la gestion des éventuels conflits d'intérêts, en instaurant une désignation par tirage au sort du CPP chargé de l'évaluation d'un projet.

Les dispositions prévues par la loi Jardé ne pourront être mises en œuvre avant la publication des textes d'application (un long décret et plus d'une centaine d'arrêtés) dont la loi prévoit qu'elle doit intervenir avant le 1^{er} juillet 2014. Or, les travaux en cours sur le Règlement européen (RE) relatif aux essais interventionnels sur les médicaments, qui sera suivi de deux Règlements sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM et DM-DIV), doivent être pris en compte pour éviter de publier des textes dont les dispositions ne seraient pas compatibles avec la future législation européenne. Cette dernière s'appliquera sans transposition, avec un délai d'application probable de deux ans. Certaines dispositions de la loi Jardé elle-même pourraient devoir être modifiées par ordonnance une fois le RE adopté.

Dans ce contexte, auquel s'ajoute la mise en œuvre des dispositions de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament du 29 décembre 2011 qui, en modifiant le mode de financement de l'ANSM, a imposé un passage en comptabilité publique des CPP, la ministre des affaires sociales et de la santé a souhaité que l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) :

1. Etudie les différentes modalités possibles d'organisation du recours aux CPP, notamment selon trois hypothèses, en tenant compte d'exemples européens existants : tirage au sort national, tirage au sort régional, création d'une instance unique en remplacement des actuels 39 CPP (en précisant les modalités de fonctionnement) ;
2. Précise la nature de l'évaluation confiée au(x) CPP : aujourd'hui, ces instances évaluent tant la pertinence scientifique et la méthodologie de la recherche que la protection des données et des personnes (les questions de sécurité relevant quant à elles de l'ANSM) ;
3. Fasse des propositions visant à optimiser les délais d'évaluation des projets de recherche.

La mission désignée par le chef de l'IGAS, composée de Muriel DAHAN, Christian CAHUT et Philippe COSTE, a consulté une abondante documentation, à commencer par le précédent rapport de l'IGAS de 2005 sur le sujet. Elle a réalisé deux enquêtes, l'une auprès des CPP, l'autre à vocation de comparaisons internationales auprès des conseillers des affaires sociales des pays en disposant. Elle a conduit plus d'une cinquantaine d'entretiens, a rencontré les acteurs européens, a visité six CPP, et a ainsi recueilli les éclairages d'une diversité très importante d'intervenants.

Le principal constat a été celui d'une grande complexité d'un sujet que les réformes successives ont toutes voulu simplifier. Le rapport de 2005 soulignait déjà à quel point les difficultés des démarches d'évaluation des recherches biomédicales s'étaient amplifiées avec le temps, et malgré la constitution depuis d'un « guichet unique » de soumission pour autorisation des recherches sur les produits de santé et hors produits de santé (ces dernières étant précédemment autorisées par la Direction générale de la santé DGS)¹, le paysage n'a fait que devenir de plus en plus touffu.

Aussi, la première ambition du présent rapport a été de décrire le plus clairement possible une situation liant intimement les aspects réglementaires, scientifiques et les enjeux nationaux et internationaux, concernant les recherches à promotion industrielle et institutionnelle, en prenant en compte les exigences d'efficience et les perspectives de progrès et de développement majeur attendu du recours à des bases de données.

La première question posée à la mission l'a conduite à étudier un par un les différents scénarios possibles d'évolution de l'organisation du recours aux CPP, que l'actuel projet de décret, voire les éventuels besoins de modifications législatives liés à l'adoption future des RE, pourraient permettre juridiquement.

L'hypothèse proposée par la lettre de mission de la fusion des 39 CPP actuels en un comité unique professionnalisé relève d'une logique de rationalisation pouvant paraître a priori pertinente, au regard de la nécessité d'harmoniser les évaluations des CPP, et d'optimiser leurs coûts de gestion. L'analyse détaillée réalisée par la mission conduit à l'exclure, en premier lieu en raison du surcoût très important induit par la professionnalisation de fonctions aujourd'hui assumées par des acteurs bénévoles (plus de 20M€ uniquement pour les ressources humaines, versus 3,1M€ actuellement consacrés à l'ensemble du fonctionnement de tous les CPP), mais également pour de multiples raisons tenant tant aux principes fondateurs de ces comités qu'aux conditions de fonctionnement d'un tel comité.

¹ Dont toutefois, comme indiqué précédemment, les collections d'échantillons biologiques restent exclus, puisque relevant toujours d'une autorisation de la DGRI

En effet, l'avis de personnes bénévoles non professionnelles, issues de la société civile, sur la qualité et l'intelligibilité des protocoles de recherche demeure une garantie importante d'indépendance et d'ancrage avec le terrain pour la protection des personnes qui se prêtent aux recherches. L'absence de faisabilité technique, politique, matérielle, dans le respect de délais contraints et la distorsion dans l'esprit ayant fondé les avis des CPP depuis la loi Huriet de 1988 conduisent à exclure l'option d'un comité national unique. Plusieurs autres hypothèses (un comité unique pour les essais cliniques sur les médicaments, un comité par interrégion, quatre par région) s'avèrent également devoir être rejetées.

Avant d'envisager les scénarios à retenir, deux recommandations fondamentales sont formulées par le rapport :

- **L'urgence de la construction d'un portail de soumission et de traitement des dossiers, commun** à tous les intervenants, qui doivent tous contribuer selon les circuits possibles à son financement. La mission a sollicité l'ASIP, qui lui a confirmé la faisabilité du projet et en chiffre les coûts prévisionnels de construction entre 800 000€ et 1,5M€. L'ANSM, en tant qu'instance destinataire des projets déposés sur le portail européen prévu par le RE, ainsi que de tous les projets qu'elle doit autoriser, devra recevoir les moyens adéquats pour assumer la maîtrise d'ouvrage de ce portail, qui sera utile à tous les intervenants (les CPP n'étant qu'un des maillons de la chaîne). Les sources de financement devront en conséquence être multiples.
- **La neutralisation des potentiels conflits d'intérêts** par la gestion des déclarations publiques d'intérêts (DPI) et la désignation aléatoire², à travers le portail, du CPP chargé de l'évaluation du projet, avec des paramètres d'exclusion notamment du CPP implanté dans le CHU de l'investigateur principal/coordonateur et/ou ayant été éventuellement sollicité en amont pour conseil.

La mission retient ensuite un scénario principal à mettre en œuvre rapidement, devant être opérationnel d'ici deux ans, lorsque le Règlement Européen sera applicable, et comportant :

- **La reconnaissance du service rendu par les comités et leurs membres**, bénévoles et permanents, et de la qualité des travaux qu'ils réalisent dans leur grande majorité, conduisant à recommander la prudence quant aux réformes trop brutales et susceptibles de détruire un équilibre fragile ;
- **L'évolution des CPP actuels et de leurs relations avec les ARS**, leur répartition optimale et les modalités de leur renouvellement faisant l'objet d'une réflexion commune ARS-CPP ;
- **La réorganisation progressive du réseau** en fonction des besoins ;
- **Le rapport évoque également l'éventualité de la gestion du réseau par l'ANSM**, par analogie avec le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, mais cette option paraît difficile à envisager dans l'immédiat et doit être discutée au sein du groupe de travail évoqué ci-dessous ;
- **Le maintien d'un financement national**, la mission appelant toutefois l'attention sur la redistribution impérative des budgets des comités susceptibles de disparaître aux autres comités, qui verront de ce fait leur charge de travail augmentée en conséquence ;
- **Le maintien d'une part d'évaluation scientifique par les comités**, indissociable de l'évaluation éthique, aucune frontière claire ne pouvant être tracée entre scientifique et éthique. La répartition des rôles entre CPP et ANSM sera fonction des nouvelles procédures imposées par le futur RE. Des échanges réguliers en cours de process d'évaluation des « parties I et II » devront être instaurés et formalisés pour éviter de formuler des avis contradictoires ;

² Sans en faire une recommandation explicite, la mission évoque les options de tirage au sort : régional, interrégional, national, l'option lui apparaissant la plus adéquate étant un tirage « Nord-Sud »

- **Le maintien du caractère généraliste des comités**, le recours à expert étant possible et facilité par l'établissement, l'évaluation et l'actualisation par les CPP eux-mêmes d'une liste d'experts indépendants (DPI), accessible par le portail ;
- **La définition par un groupe de travail interministériel de la composition la plus adaptée de la commission nationale des recherches sur la personne humaine et des missions** qui lui seront dévolues : rôle de pilotage indispensable sur le réseau des CPP, coordination et harmonisation des pratiques, élaboration de référentiels et de grilles communes, de listes de types de protocoles pouvant faire l'objet d'une évaluation accélérée (« fast-track »), etc.
- La désignation des CPP en tant qu'instances chargées de l'éthique des recherches, la mission recommandant de les renommer « **comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes** » CERPP ;
- **Le retrait des dispositions de la loi Jardé transférant aux CPP l'évaluation des recherches non interventionnelles (3) et le maintien (et même le renforcement tel que recommandé par le rapport BRAS) du CCTIRS** comme instance chargée de préparer les décisions de la CNIL sur ces recherches. La mission recommande de le considérer, pour ce type de recherches non interventionnelles, comme un comité d'éthique de la recherche et de protection des personnes, en faisant évoluer le cas échéant ses missions.

La mission propose un deuxième scénario, plutôt complémentaire qu'alternatif au premier, qui nécessite un délai de mise en œuvre. Il consiste en la **réunion des fonctions support et de la logistique** des comités en un « pool » unique placé auprès de la DGS. Ce pool de permanents gèrerait le budget commun et assurerait l'ensemble de la logistique de traitement des dossiers. Des comités, **dont la composition serait similaire à celle des actuels CPP**, resteraient constitués en régions et seraient désignés nationalement pour chaque région, en lien avec les ARS, sur appel à candidatures. Ces comités pourraient se réunir en tant que de besoin en région dans une salle mise à disposition par l'ARS, mais se rendraient une à deux fois par mois à Paris pour participer aux séances, débattre et valider les avis. Cette option vise à optimiser les moyens en les mutualisant et à simplifier les circuits de décision et la tutelle. Elle est toutefois relativement complexe à mettre en œuvre et ne représenterait pas un gain financier marquant. Elle nécessite une expertise plus poussée pour en peser le rapport bénéfices/difficultés.

Au-delà des évolutions structurelles ainsi proposées, l'amélioration des délais, condition importante de l'attractivité, passera également par : des travaux de standardisation par la nouvelle commission et par la CNIL ; la réduction des procédures longues dont la suppression de l'exigence de validation en séance pour certains types de projets initiaux et d'amendements ; le rétablissement d'un lien de proportionnalité entre contribution financière des promoteurs et nombre d'amendements déposés (à l'instar des autres pays du monde).

La réduction de charges de travail peu utiles pesant actuellement sur les comités, telle que la réception des déclarations de tous les effets indésirables graves et inattendus liés à la recherche, ou la redondance d'évaluations réalisées en amont de la soumission par des comités scientifiques indépendants, représente également une marge de progrès importante.

D'autres chantiers prioritaires à la marge de la présente mission, en particulier la réduction des délais de signature des contrats au travers de l'adoption réglementaire d'un contrat unique, et de l'autorisation de ces contrats par l'Ordre des médecins (CNOM), ainsi que les conditions de facilitation des inclusions et le soutien méthodologique ont été identifiés comme autant de facteurs influant de façon importante les délais et l'attractivité. Les travaux engagés dans le cadre du CSIS-CSF, ainsi que la coordination santé-recherche au sein de stratégies nationales liées entre elles permettent d'espérer qu'une approche coordonnée de tous les paramètres, intégrant les orientations préconisées par le présent rapport, fasse rapidement gagner à la France des places dans la compétition internationale de l'attractivité de la recherche.

Sommaire

SYNTHESE.....	3
RAPPORT.....	9
INTRODUCTION	9
1 UN CONTEXTE D'UNE GRANDE COMPLEXITE.....	11
1.1 Des évolutions juridiques passées, présentes et futures difficiles à appréhender dans leur globalité.....	11
1.1.1 Un historique bien maîtrisé par la majorité des acteurs.....	11
1.2 Les modifications : une complexité croissante.....	13
1.2.1 Les missions et les champs d'action actuels des CPP	13
1.2.2 La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 « relative aux recherches impliquant la personne humaine » dite loi Jardé.....	15
1.2.3 Les projets de Règlements Européens : une potentielle remise en cause partielle de la loi Jardé, des délais contraignants imposés d'ici deux ans	17
1.3 La mise en œuvre de la loi Jardé est conditionnée par l'adoption des projets de décret et d'arrêtés d'application	23
1.3.1 Le projet actuel de décret : ce qu'il prévoit pour les CPP	23
1.3.2 Des incertitudes sur la chronologie d'adoption, conditionnée par le calendrier européen.....	24
2 LES ENQUETES ET ENTRETIENS CONDUITS PAR LA MISSION : DES ENSEIGNEMENTS ET DES ENJEUX MULTIPLES	25
2.1 Comparaisons internationales : quelques enseignements très intéressants.....	25
2.1.1 Les informations fournies par les conseillers des affaires sociales : des spécificités nationales pour des principes communs et des procédures mondialisées.....	25
2.1.2 Les autres données de comparaisons internationales : la France encore un modèle pour le fonctionnement des comités d'éthique, mais sa compétitivité s'érode	27
2.2 Les résultats de l'enquête réalisée par la mission auprès des CPP	28
2.3 Les constats exprimés par les acteurs de terrain	29
2.3.1 La répartition géographique des CPP est régulée et correspond au choix régional voulu par les lois précédentes	29
2.3.2 Le mode de fonctionnement actuel correspond aux attentes énoncées dans les textes.....	29
2.3.3 L'hétérogénéité, le talon d'Achille du réseau des CPP.....	31
2.3.4 Statut et financement : une nouvelle donne, source d'inquiétudes.....	32
2.3.5 Tutelle et coordination nationale : une tête de réseau qui s'essouffle	34
2.3.6 Articulations ANSM et CPP : la question centrale de la place de l'évaluation scientifique dans l'éthique et la protection des personnes.....	34
2.3.7 La CNIL et le CCTIRS : une place évolutive qui influe sur les délais.....	36
2.3.8 Recherches non interventionnelles : un nouveau champ pour les CPP	38
2.4 L'attractivité : quels enjeux ?	41
2.4.1 Les données récentes d'évolution de la mise en œuvre d'essais en France	41
2.4.2 Les délais conditionnant l'attractivité ne reposent pas principalement sur les CPP	43
2.4.3 Au-delà des grands enjeux énoncés, pourquoi améliorer l'attractivité de la France en matière de recherche clinique, industrielle et institutionnelle, est essentiel.....	44
3 LES PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS DE LA MISSION : PLUSIEURS OPTIONS ETUDIEES, DEUX SCENARIOS COMPLEMENTAIRES RETENUS, FONDES SUR UNE EXIGENCE COMMUNE INCONTOURNABLE	45
3.1 Le socle commun à toute proposition : l'exigence absolue et urgente d'un portail commun à toutes les instances du parcours d'un protocole.....	45

3.2	Indépendance de l'expertise et gestion des conflits d'intérêts : une autre exigence s'imposant dans tous les scénarios	48
3.3	Les différentes hypothèses que la mission ne retient pas.....	50
3.3.1	L'hypothèse principale soumise à la mission : un CPP national unique professionnalisé pour toutes les recherches sur la personne humaine	50
3.3.2	Les autres hypothèses pouvant être évoquées, que l'analyse conduit à écarter	54
3.4	Les deux scénarios retenus par la mission : complémentaires dans le temps plus qu'alternatifs..	57
3.4.1	Le scénario le plus solide et pouvant être engagé dès l'adoption du Règlement européen sur le médicament.....	57
3.4.2	Le scénario pouvant être envisagé à plus long terme : une mutualisation des fonctions support et de la logistique.....	66
3.5	D'autres évolutions sont souhaitables pour une amélioration des délais et de l'attractivité.....	68
3.5.1	Pharmacovigilance des essais	68
3.5.2	L'évaluation des essais institutionnels ou soumis à l'avis d'une instance préalablement à la soumission au comité.....	69
3.5.3	Des modes d'analyse accélérée sont possibles et feront gagner un temps précieux	69
3.5.4	Conventions hospitalières et délais d'inclusion.....	70
	CONCLUSION	72
	RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....	73
	LETTRE DE MISSION.....	77
	LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....	79
	ANNEXE 1 : ENQUETE INTERNATIONALE REPONSES DES CONSEILLERS SOCIAUX DES AMBASSADES	85
	ANNEXE 2 : ENQUETE MISSION AUPRES DES CPP.....	131
	ANNEXE 3 : MODELES DE GRILLES ET D'AVIS ELABORES PAR CERTAINS CPP.....	195
	ANNEXE 4 : COURRIER DE LA CNIL A LA MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE.....	227
	SIGLES UTILISES	233
	BIBLIOGRAPHIE.....	235

RAPPORT

INTRODUCTION

- [1] 4 400 demandes d'autorisation d'essais cliniques sont déposées chaque année en Europe. Deux tiers de ces essais sont promus par des entreprises du secteur pharmaceutique (promotion industrielle), tandis que la recherche académique ou institutionnelle en réalise le tiers restant. La loi Huriet de 1988, dont les grands principes ont été repris par la directive 2001/20/CE, s'est traduite par une amélioration de la sécurité, de la fiabilité des données, ainsi que du respect de l'éthique et de la protection des personnes se prêtant à ces recherches, en France comme dans le reste de l'Union européenne. Cependant, entre 2007 et 2011, le nombre de demandes d'autorisations d'essais cliniques en Europe aurait baissé de 25 %³. Cette baisse s'explique en partie par le nombre croissant de projets de recherche multi-sites, mais un autre facteur serait le retard moyen enregistré au démarrage des essais cliniques, qui aurait augmenté de 90 %, pour atteindre 152 jours. En France, 2950 projets de recherches ont reçu l'avis d'un comité de protection des personnes (CPP) en 2011, et environ 1700 protocoles de recherches dites « interventionnelles » ont été soumis à autorisation par l'Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM).

Tableau 1 : Nombre d'essais cliniques autorisés par l'ANSM

	2011	2012	2013
Médicaments	704	705	758
Hors produits de santé	641	640	602
DM/DM-DIV	306	296	252
Cosmétologie	nc	nc	2
Thérapie cellulaire	17	29	10
Thérapie génique	6	11	8
Autres (PSL, tissus, organes)	4	7	1
Total	1678	1688	1633

Source : ANSM

- [2] Selon les enquêtes réalisées par les entreprises du médicament (LEEM), le délai médian de traitement constaté pour l'ANSM était de 49 jours en 2012, ayant légèrement diminué entre 2010 et 2012, tandis que le délai médian observé par les CPP serait de 50 jours, en augmentation de 6 % entre 2010 (54 jours) et 2012.
- [3] La directive de 2001 aurait de fait alourdi les contraintes réglementaires et la Commission européenne aurait depuis reconnu que cette Directive avait instauré trop de bureaucratie. Les circuits sont longs, particulièrement en France : le promoteur, après avoir suivi des procédures d'évaluation interne, doit obtenir l'avis de l'autorité compétente⁴ et du CPP, mais aussi celui de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et du Comité consultatif du traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), ainsi que du Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM).

3 Cf. débats du Sénat sur la « Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE » - E7534 - COM (2012) 369 final

4 A l'époque, il s'agissait de l'Agence française de sécurité des produits de santé (AFSSAPS) pour les recherches concernant des produits de santé et de la DGS pour les autres recherches. Aujourd'hui, les promoteurs s'adressent pour toutes les recherches à un « guichet unique » à l'ANSM, qui a remplacé l'AFSSAPS en 2012)

- [4] Le rapport IGAS de 2005⁵ soulignait d'ailleurs cette complexité des circuits, qui allongeait les délais de démarrage des recherches. Le besoin de réforme, tant en France qu'à l'étranger s'est dès lors imposé.
- [5] En France, la loi Jardé du 5 mars 2012 vise à simplifier les procédures, confiant aux CPP de nouvelles missions en matière de protection des données nominatives (pour alléger le passage CNIL/CCTIRS) et de collections biologiques (exigences lois bioéthique et de santé publique). Surtout, elle définit une nouvelle typologie des « recherches impliquant la personne », les classant en trois grandes catégories : recherches interventionnelles (stade 1), recherches ne comportant que des risques minimes (dont celles relative aux soins courants) (stade 2), recherches non interventionnelles (stade 3). Elles ont toutes pour contrainte la soumission aux CPP, ce qui élargit le champ d'intervention de ces derniers. La loi instaure de plus le principe d'une désignation par tirage au sort du CPP auquel chaque promoteur devra soumettre son projet, ainsi que la constitution d'une commission nationale chargée notamment d'effectuer ce tirage au sort et d'harmoniser les pratiques des 39 CPP existant actuellement dans notre pays.
- [6] Par ailleurs, un projet de Règlement Européen (RE) sur les essais cliniques de médicaments est en cours de finalisation. Il devrait être publié d'ici quelques mois, et sera alors, comme tout règlement, applicable sans transposition, même s'il prévoira un délai de mise en application. Le projet de décret d'application de la loi Jardé (80 pages en l'état actuel) et les 110 arrêtés prévus (dont 90 sur proposition de l'ANSM), devront alors être mis en conformité avec les nouvelles dispositions et une ordonnance ensuite être adoptée pour élargir, comme cela a été fait pour la précédente directive⁶, aux autres recherches ne concernant pas les médicaments. Si l'adoption de ce texte devait être plus longue, il faudrait mettre fin à l'actuelle instabilité juridique née de l'adoption de la loi Jardé sans publication du décret et des arrêtés d'application. En tout état de cause, il est probable que certaines dispositions du RE soient incompatibles avec la loi Jardé.
- [7] Dans ce contexte, la ministre des affaires sociales et de la santé a demandé à l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), en rappelant qu'un précédent rapport avait été établi par l'Inspection à l'appui de la révision de la loi relative aux recherches biomédicales en 2004, de mandater une mission relative aux recherches cliniques visant à :
- 1) Etudier, en conséquence des évolutions adoptées dans la loi Jardé, les différentes modalités possibles d'organisation du recours aux CPP. Trois options sont notamment à envisager, en tenant compte d'exemples européens existants : tirage au sort national, tirage au sort régional, création d'une instance unique en remplacement des actuels 39 CPP (en précisant les modalités de fonctionnement) ;
 - 2) Préciser la nature de l'évaluation confiée au(x) CPP : aujourd'hui, ces instances évaluent tant la pertinence scientifique et la méthodologie de la recherche que la protection des données et des personnes (les questions de sécurité relevant quant à elles de l'ANSM) ;
 - 3) Faire des propositions visant à optimiser les délais d'évaluation des projets de recherche.
- [8] Le chef de l'IGAS a désigné Muriel DAHAN, Christian CAHUT et Philippe COSTE pour réaliser cette mission. Les rapporteurs ont consulté une abondante documentation, à commencer par le rapport IGAS de 2005 sus-cité, dont nombre de constats et recommandations se sont avérés rester d'actualité.

5Christine D'AUTUME, Pierre ABALLEA, Bernadette ROUSSILLE, Rapport n° 2005-125 « La transformation des comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB) en comités de protection des personnes (CPP) en application de la loi du 9 août 2004 » - Juillet 2005

6Seules les autorisations de recherches sur les médicaments font actuellement l'objet de mesures harmonisées au niveau européen. La directive de 2001 a ensuite été élargie en France aux autres domaines de recherches faisant intervenir la personne humaine (dispositifs médicaux, actes, etc.)

- [9] La mission a réalisé plus d'une cinquantaine d'entretiens et est allée à la rencontre de six CPP, choisis en coordination avec la Direction générale de la santé (DGS), principal interlocuteur de la mission en tant que tutelle des CPP et pilote sur le décret et les arrêtés de la loi Jardé. Elle a de plus réalisé une enquête adressée à tous les CPP, ainsi qu'une requête auprès des conseillers des affaires sociales afin de recueillir des informations permettant des comparaisons internationales. Elle s'est enfin rendue à Bruxelles pour rencontrer les rédacteurs du règlement européen à la Commission, ainsi que la représentation française auprès de l'Union Européenne (UE).

1 UN CONTEXTE D'UNE GRANDE COMPLEXITE

1.1 Des évolutions juridiques passées, présentes et futures difficiles à appréhender dans leur globalité

1.1.1 Un historique bien maîtrisé par la majorité des acteurs

1.1.1.1 La loi HURIET de 1988

- [10] La notion de protection des personnes a été pour la première fois évoquée en 1975 dans la déclaration d'Helsinki, mais c'est la loi du 20 décembre 1988 dite loi « Huriet-Sérusclat » qui en a posé les grands principes en France : tout projet de recherche sur l'homme doit être visé par un comité évaluant la protection des personnes soumises à ces recherches. C'est depuis la pierre angulaire de la sécurité des patients pour tous les essais réalisés sur l'homme.
- [11] La loi Huriet a été à l'origine préparée par des pharmacologues pour résoudre une difficulté pratique : la recherche était alors considérée comme faisant partie du soin, mais cette conception ne couvrait pas les essais de développement des médicaments dits de phase I, ce qui conduisait fréquemment les médecins devant les tribunaux pour coups et blessures, voire empoisonnement. Le projet de loi s'appelait d'ailleurs initialement « Loi pour l'enregistrement des médicaments » et un pharmacien, Ameline, a suggéré l'appellation « Loi de protection des patients ».

Les quatre phases d'essais cliniques

La réalisation des essais cliniques fait partie d'un processus normalisé en plusieurs phases. Les trois premières phases se déroulent avant la commercialisation du médicament :

- **La phase I** vise à déterminer la tolérance et l'absence d'effets secondaires. Elle porte sur des volontaires sains (surveillance étroite).
- **La phase II** sert à vérifier l'efficacité du produit sur de petites populations et à déterminer la bonne dose thérapeutique (recherche de dose)
- **La phase III** compare le médicament au traitement de référence ou à un placebo, auprès d'une population large de volontaires malades. Ce sont les études "pivot" réalisées sur des effectifs de patients plus importants avec des durées de traitement prolongées
- **La phase IV** se déroule une fois le médicament mis sur le marché et vise à recenser les effets secondaires rares ou les complications tardives (pharmacovigilance), tout au long de la vie du médicament. Etudes « post-AMM », souvent de type observationnelles, visant notamment le suivi du produit en vie réelle, la mise en évidence des effets indésirables rares, la mesure de la fréquence des effets indésirables et une définition plus précise de la place dans la stratégie thérapeutique.

- [12] La loi a défini ce qu'était un investigateur et un promoteur, les modalités de contrôle, de déclaration des effets indésirables graves à l'Agence chargée du médicament, etc.
- [13] Un décret d'application de 1990 a créé les comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB), qui ont eu d'emblée une compétence territoriale : en effet, les investigateurs étant présents dans l'hôpital, il était logique que les comités se trouvent dans les CHU, les locaux et les personnels étant mis à disposition par l'hôpital.

- [14] Ainsi, le fonctionnement des comités était souple, les investigateurs étaient proches de leur CCPPRB, qui pouvait les conseiller avant la soumission de leur dossier. Il était initialement considéré comme logique que les investigateurs et les comités se connaissent et connaissent les sites pour donner un avis éclairé. Il semble du reste que le modèle de compétence territoriale soit le modèle adopté partout dans le monde (à noter les IRB⁷ aux USA, situés dans les facultés, parfois même financés par l'institution, voire par l'industrie pharmaceutique...). Les comités étaient composés de médecins et non médecins, juristes, personnes éthiques, désignées par tirage au sort du Préfet, à partir de listes qui lui étaient soumises.
- [15] Un premier rapport de l'IGAS⁸ a fait le point sur les évolutions liées à la loi en 1992. Un amendement proposé en 1994 par Jean-François MATTEI, alors conseiller personnel auprès du ministre de l'éducation nationale, formulait les besoins de moyens pour les CCPPRB qui devaient étudier entre 100 et 150 projets par an. M. HURIET a lui-même produit un rapport au Sénat en 2001 sur les CCPPRB⁹, reprenant l'insuffisance de leur financement et soulignant l'hétérogénéité des comités. Il suggère la création d'un établissement public de tutelle, qui deviendra, par défaut, la conférence nationale des CCPPRB (aujourd'hui CNCP).

1.1.1.2 La Directive de 2001 et la révision de loi de santé publique de 2004 : des CCPPRB aux CPP

- [16] La Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments a repris les principes de la loi Huriet pour les appliquer à l'ensemble des pays européens.
- [17] Pour pouvoir utiliser dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'UE les résultats d'essais cliniques menés (totalement ou partiellement) en dehors de l'UE, ces essais doivent avoir été conduits en respectant des principes équivalents à ceux applicables dans l'UE.
- [18] L'objectif de la directive 2001/20/CE était d'assurer un niveau de sécurité élevée et des droits pour les participants ainsi que de garantir la solidité et la fiabilité des données et résultats des essais. A cet effet, la directive a établi une harmonisation minimale pour les domaines relevant d'une compétence partagée entre l'UE et les Etats membres (EM). Elle détermine un cadre applicable à tous les essais, quels que soient les médicaments utilisés et sans distinction selon le type de promoteur. La procédure d'autorisation impose une autorisation dans chacun des EM où l'essai est conduit, après enregistrement de la demande dans la base de données EudraCT. L'autorisation est donnée dans chaque EM par une autorité nationale et au moins un comité d'éthique.
- [19] La directive impose une obligation de notification périodique sur le déroulement de l'essai, ainsi qu'un mécanisme pour notifier les éventuels effets non prévus ou événements indésirables graves et inattendus (SUSAR).
- [20] En août 2004, la mise en conformité avec cette directive a été opérée à l'occasion d'une révision de la loi santé publique. Remplaçant les CCPPRB, les comités de protection des personnes (CPP) ont été créés par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, avec des missions élargies et un rôle non plus consultatif mais décisionnel dans la mise en œuvre des recherches biomédicales.
- [21] Certains députés étaient alors convaincus qu'il fallait créer des comités de spécialités nationales pour certains domaines, mais cette idée a été abandonnée, la loi de 2004 réaffirmant le principe de comités polyvalents.

⁷ Institutional Review Boards – Voir chapitre enquête internationale

⁸ F. LALANDE et JP DARNIS « L'expérimentation sur l'homme : la loi du 20 décembre 1988 modifiée, dite loi Huriet. Bilan d'application et perspectives. Rapport SA/autorité compétente/EQ/91 n°93121 »

⁹ HURIET (Claude) « Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale » - Rapport d'information 267 (2000-2001) - Commission des Affaires sociales

- [22] La directive a de fait alourdi les contraintes réglementaires et la Commission aurait depuis reconnu que cette Directive avait instauré trop de bureaucratie.

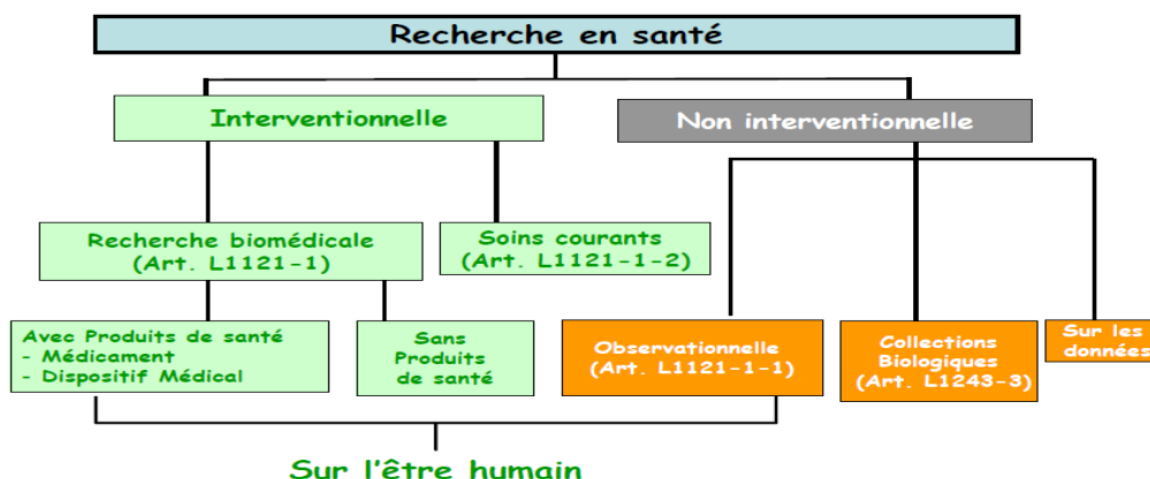
1.2 Les modifications : une complexité croissante

- [23] Les circuits sont ainsi devenus plus longs, particulièrement en France : le promoteur, après avoir suivi, en particulier lorsqu'il est institutionnel, les procédures d'évaluation interne (par un groupe d'experts, sur des critères concernant la pertinence scientifique et la méthodologie) doit obtenir l'avis du CPP et de l'autorité compétente, ainsi que de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et du Comité consultatif du traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS). Le rapport IGAS de 2005 soulignait d'ailleurs cette complexité des circuits, qui allongeait les délais de démarrage des recherches. Le besoin de réforme, tant en France qu'à l'étranger s'est dès lors imposé.

1.2.1 Les missions et les champs d'action actuels des CPP

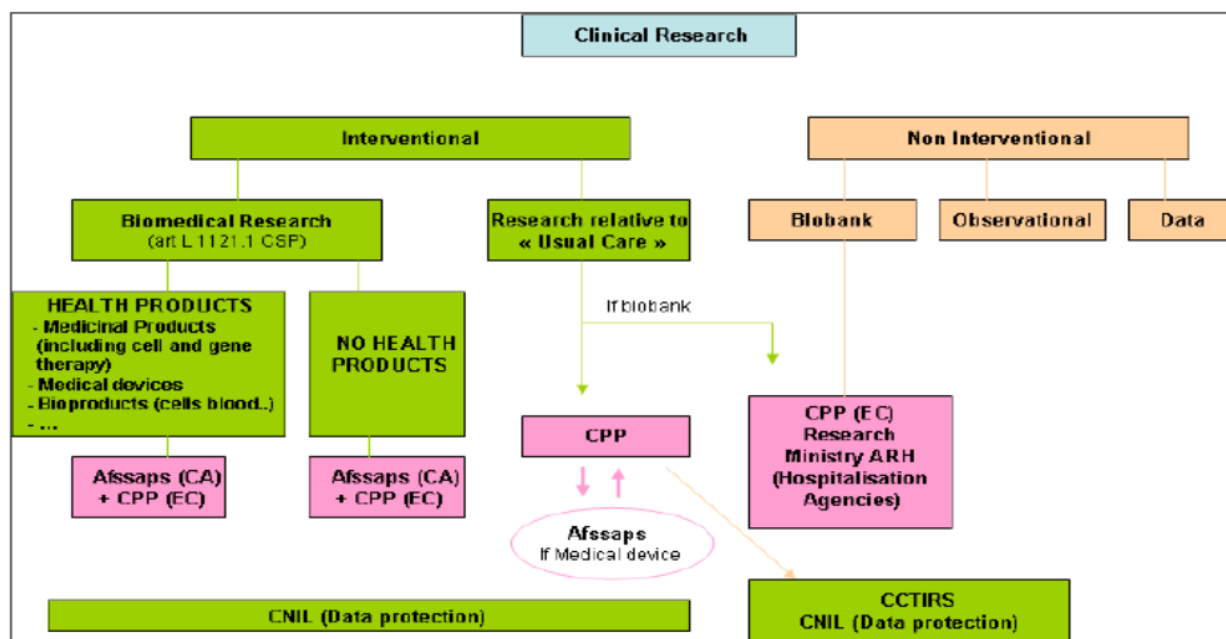
- [24] Les rôles dévolus aux CPP comportent, comparativement aux CCPRB, certaines évolutions.
- [25] Notamment, préalablement à l'essai, ils doivent aujourd'hui donner leur avis sur :
- La création de collections biologiques lors d'une recherche biomédicale ;
 - L'éventualité d'un nouveau consentement des intéressés en cas de changement de finalité d'une collection d'échantillons biologiques prélevés pour des recherches scientifiques ;
 - L'évaluation du rapport bénéfices / risques réalisé par le promoteur en préalable à une recherche biomédicale, et du bien fondé des conclusions qui en sont tirées ;
 - L'exhaustivité et l'intelligibilité des informations fournies aux participants ;
 - Les modalités de l'information et du consentement d'une personne dans certaines situations où ce consentement peut présenter des difficultés ;
 - L'existence d'une procédure permettant l'information des participants sur les résultats globaux de la recherche.
- [26] Par ailleurs, pendant un essai, le comité doit être informé :
- De tout projet de modification substantielle du protocole, qui doit obtenir son avis favorable ;
 - Des effets indésirables graves et inattendus survenant en cours de recherche et de l'analyse effectuée annuellement par le promoteur concernant la sécurité des personnes participantes. Le CPP dispose d'un droit d'appréciation sur la procédure d'information des participants en cas d'apparition d'un risque nouveau.
- [27] Les domaines actuels d'intervention des CPP sont ainsi au nombre de 4 :
- La recherche biomédicale ;
 - La recherche visant à évaluer les soins courants ;
 - La constitution de collections d'échantillons biologiques ;
 - Le changement d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement initialement donné.

Schéma 1 : Types de recherches en santé



Source : Pr D. DEPLANQUE, Pharmacologie médicale – EA 1046 et CIC 9301 INSERM-CHU, Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique, Université Lille 2 et CHRU Lille.

Schéma 2 : Soumission des projets de recherches cliniques avant la loi Jardé



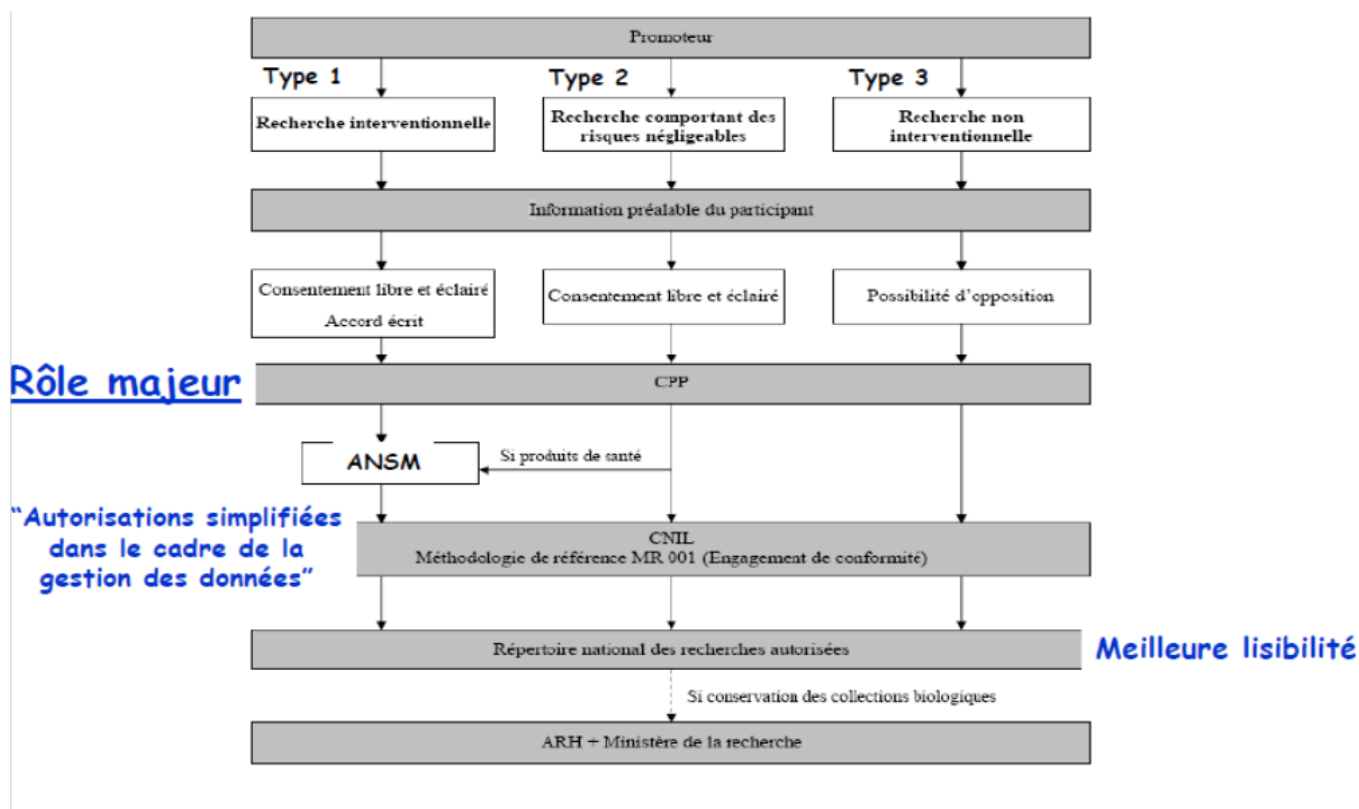
Source : Rapport ECRIN-TWG, Jacques DEMOTES, Coordinateur ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network), INSERM et Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

1.2.2 La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 « relative aux recherches impliquant la personne humaine » dite loi Jardé

- [28] En 2008, une nouvelle démarche législative a été engagée visant à donner un cadre unique à toutes les recherches médicales sur l'être humain, dans le respect des dispositions de la directive communautaire du 4 avril 2001. Un constat clairement exposé par certains députés a été à l'origine de la proposition de loi déposée en janvier 2009 à l'Assemblée Nationale, qui deviendra trois ans plus tard la "loi Jardé", celui de l'existence de trois catégories de recherches portant sur l'être humain : les recherches biomédicales, correspondant à l'ancien cadre de la loi Huriet et Sérusclat (1988) ; les recherches « visant à évaluer les soins courants », issues de la loi de santé publique de 2004, ne comportant que des risques et des contraintes négligeables ; les recherches non interventionnelles, ou observationnelles (telles les suivis de cohortes), qui n'avaient aucun encadrement réglementaire cohérent.
- [29] Comme le rappelle l'exposé des motifs de la proposition de loi, cette situation résulte de l'évolution de la loi du 20 décembre 1988 qui a été amendée au fil du temps, à la fois pour tenir compte de l'évolution de la médecine et pour intégrer de nouvelles exigences réglementaires, notamment, la transposition de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 et l'introduction d'une procédure allégée pour les recherches portant sur les soins courants en 2004.
- [30] La loi Jardé définit trois catégories de « recherches sur la personne humaine » (appellation venant se substituer à celle de « recherches biomédicales » employée par la loi Huriet) :
- 1) **Les recherches interventionnelles** sont définies dans le Code de la santé publique (CSP) et comme des recherches « *comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne* ». Puisqu'elle est interventionnelle, la recherche suppose clairement un ou plusieurs actes distincts du soin : elle nécessite en elle-même une intervention. La définition donnée par le texte la distingue d'une prise en charge médicale habituelle. L'accent est mis ici sur l'incertitude propre aux recherches interventionnelles. Ce faisant, c'est le niveau de risque présenté par la recherche qui constitue le pivot de la définition des recherches interventionnelles ;
 - 2) **Les recherches interventionnelles à risques négligeables.** Il s'agit de recherches qui ne comportent « *que des risques négligeables et ne portent pas sur des médicaments* ». Les recherches en soins courants, supposées présenter des risques négligeables puisqu'elles portent sur des techniques faisant l'objet d'un consensus professionnel, entrent dans cette catégorie. La définition retenue est centrée sur la protection des personnes : à partir du moment où la loi fait intervenir explicitement le caractère négligeable du risque dans la définition d'un type de recherche, le CPP chargé de vérifier la qualification de la recherche doit s'assurer effectivement de la quasi absence de risque. La sécurité des personnes est intégrée directement à la définition. Traiter de recherches présentant des risques négligeables peut amener à envisager des recherches qui ne sont pas pratiquées habituellement mais qui sont sans risques. Cette acception, moins restrictive que celle de l'évaluation des soins courants quant aux objectifs de la recherche biomédicale, aurait également l'avantage de voir s'éloigner le risque de confusion entre la recherche et le soin puisqu'on ne parle plus d'une recherche s'inscrivant dans un cadre thérapeutique. Un nombre plus important de recherches peuvent s'insérer dans une procédure qui, sur certains points, déroge à celle des recherches interventionnelles. Le but est ici de développer la recherche en allégeant la procédure, ce que doit permettre une définition extensive ;
 - 3) **Les recherches non interventionnelles** « *dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance* ». Ce sont notamment les recherches dites « observationnelles ». Ici le niveau de risque n'intervient pas réellement puisque la recherche ne suppose pas en elle-même d'acte supplémentaire.

- [31] C'est l'une des innovations d'avoir inclus cette troisième catégorie explicitement dans le champ de la loi. Toutefois, elle ne distingue pas les études épidémiologiques et les recherches non interventionnelles, ne précisant pas si elles répondent à des réalités différentes ou si elles se confondent. Il aurait pu être utile de préciser qu'on ne peut inclure dans cette définition tout type d'enquête. Le cadre des recherches sur la personne risque d'être à défaut bien trop extensif, comme cela sera développé infra.

Schéma 3 : La soumission des projets de recherches sur la personne humaine prévue par la loi Jardé



Source : Pr D. DEPLANQUE, Pharmacologie médicale – EA 1046 et CIC 9301 INSERM-CHU, Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique, Université Lille 2 et CHRU Lille.

- [32] Par ailleurs, contrairement à l'objet de la directive de 2001, la loi française ne couvre pas uniquement les essais cliniques de médicaments à usage humain, mais l'ensemble de recherches biomédicales. Ainsi, une recherche biomédicale peut porter sur des médicaments, des dispositifs médicaux, des produits cosmétiques, des denrées ou compléments alimentaires, ou encore sur l'étude des comportements. Cet ensemble apparaissait insuffisamment coordonné, inutilement complexe, souvent dissuasif et incomplet. « La procédure allégée destinée à encadrer les recherches portant sur les soins courants s'est en fait révélée peu praticable à l'usage et devait être simplifiée. L'absence de cadre réglementaire pour les recherches non interventionnelles, loin de procurer plus de souplesse, était au contraire un obstacle de plus sur la voie des chercheurs français, notamment lorsqu'ils voulaient publier leurs résultats dans les revues scientifiques internationales », constataient les auteurs de la proposition de loi.
- [33] Après un long parcours parlementaire, la loi a été promulguée le 5 mars 2012. Cependant, son impact reste pour le moment relatif tant que le décret et les arrêtés d'application n'ont pas été publiés.

1.2.3 Les projets de Règlements Européens : une potentielle remise en cause partielle de la loi Jardé, des délais contraignants imposés d'ici deux ans

1.2.3.1 Projet de Règlement concernant les essais cliniques interventionnels sur les médicaments

➤ Une démarche motivée par la baisse de l'attractivité de l'Europe

[34] Tout médicament nouveau est étudié au moyen d'essais cliniques, dont les résultats font partie de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). En termes quantitatifs, selon l'étude d'impact réalisée par la Commission européenne, le nombre d'essais cliniques lancés dans l'UE est en diminution constante (-25 % en quatre ans, de 5028 à environ 3500 essais entre 2007 et 2011). Cette diminution sensible et constante est considérée comme résultant de l'application de la directive 2001/20/CE, même si d'autres éléments interviennent. Or, le développement de médicaments est porteur de croissance de l'activité économique de l'UE et s'inscrit dans la stratégie Europe 2020. La santé publique est aussi considérée comme une pré-condition de la santé économique.

[35] Les essais cliniques sont réalisés tant dans l'UE que hors de l'UE, notamment dans les pays dits émergents, en Asie et en Amérique du sud. Un nombre croissant d'essais sont menés hors UE. Les raisons en sont multiples, d'ordre économique (coûts parfois inférieurs), administratif (procédures parfois plus souples, délais plus courts), scientifique ou médical (mener des essais là où se situent les cas potentiels).

[36] La Commission européenne a pris l'initiative de corriger les dispositions existantes et a adopté le 17 juillet 2012 une proposition de « *Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE* ». L'objectif principal demeure le même que celui de la directive de 2001, à savoir assurer la sécurité des participants et la sûreté des résultats obtenus en tenant compte de l'évolution de la science. Cette dernière conduit en particulier à organiser des essais sur des populations de plus en plus spécifiques, et par voie de conséquence, dans la plupart des cas dans plusieurs EM à la fois. La révision a pour but de créer un cadre plus simple et donc plus attractif pour la conduite d'essais cliniques. Sur la base de l'évaluation du niveau d'action le plus adapté pour réglementer les compétences partagées, la proposition prévoit une harmonisation exhaustive pour un nombre limité d'aspects (en particulier la coordination de l'autorisation et le suivi des essais).

➤ Un contenu encore en discussion pendant le déroulement de la mission

[37] La proposition, dans la dernière version transmise à la mission, édicte aussi certains principes communs sur la participation à un essai (consentement et protection des personnes incapables), et sur la libre circulation des médicaments expérimentaux. La forme juridique d'un Règlement en lieu et place d'une Directive permet de définir un cadre unique pour ces aspects, sans transposition par les EM. Les principaux changements proposés peuvent se résumer ainsi : **une seule demande, un portail unique, un délai contraint**. Le texte du projet adopté le 20 décembre en COREPER sur la base des négociations en trilogues retient, pour le moment puisqu'il est encore provisoire, ces trois grands principes de gestion.

[38] La proposition prévoit que la demande se fait en une seule fois au travers d'un portail informatique centralisé (mis en place et géré par la Commission). Elle sépare la demande en deux parties :

- **la partie I** porte sur l'évaluation "scientifique" de l'essai (sécurité du médicament) ;
- **la partie II** porte sur l'évaluation de l'essai clinique sur **le territoire d'un EM en ce qui concerne les participants** (consentement éclairé, recrutement et protection des données, indemnisation éventuelle), les investigateurs et les installations.

- [39] Une coordination de l'évaluation est mise en place. Cette coordination offre au promoteur, qui demande l'autorisation pour conduire un essai clinique, un interlocuteur unique, "l'EM rapporteur", avec lequel il communique via le portail. L'EM rapporteur détermine s'il s'agit d'un essai à faible intervention. Pour les aspects scientifiques de la demande (la partie I), il conclut, après consultation des autres EM via le portail, si l'essai est « *acceptable, acceptable sous réserve, ou pas acceptable* ». Il est prévu une possibilité pour un EM de ne pas autoriser l'essai sur son territoire, dans certaines conditions prévues dans la proposition (« *opt-out* »). Pour la partie II, il n'y a pas d'obligation de coordination.
- [40] **La procédure est encadrée par des délais dont le non-respect est sanctionné par des décisions implicites d'acceptation.** Le même schéma s'applique pour des modifications de l'essai.
- [41] La proposition ne prévoit pas de dispositions relatives aux organes compétents. Elle se limite à fixer des principes relatifs aux personnes chargées de l'évaluation de la demande. Enfin, des règles sont prévues pour l'extension de l'essai à d'autres EM.
- [42] La proposition introduit une distinction relative aux *essais cliniques à faible intervention*, qui se fonde sur le caractère novateur ou non d'un essai par rapport à la pratique clinique normale (en particulier le cadre défini par l'AMM). Cette approche introduit un lien entre les risques et les obligations du promoteur et une notion de responsabilité sur la base du niveau de risque de l'essai. Elle ne soumet pas les essais à faible intervention à une obligation de prévoir une réparation spécifique des dommages, qui toutefois demeure pour les autres essais. Les essais cliniques à faible risque seront couverts, en cas de dommage, par le système de compensation général établi au sein des systèmes de sécurité sociale nationaux ou de couverture maladie. Pour les autres essais, le promoteur sera tenu responsable, mais pourra utiliser un système d'indemnisation national que chaque EM devra mettre en place, afin de réduire les coûts d'assurance très élevés. Une compensation au moyen d'une assurance ou par un mécanisme d'indemnisation à mettre en œuvre par les EM est en discussion. La proposition ne prévoit pas de différence selon le caractère commercial ou non des promoteurs. Cependant, elle autorise l'organisation d'un essai par des co-promoteurs, ce qui vise à faciliter les partenariats.
- [43] Le règlement se veut également gage de transparence. Le rapport de chaque essai devra être publié sur un portail commun et une base de données commune, faute de quoi des amendes seront imputées aux promoteurs des études. Ainsi l'ensemble des résultats d'une étude, qu'ils soient positifs ou négatifs, devront avoir été publiés sous la forme d'un résumé un an après la fin de l'essai clinique. Un rapport d'étude clinique devra également être publié 30 jours après l'AMM.
- [44] Une réorganisation des notifications via le portail est par ailleurs prévue. En ce qui concerne la notification des SUSAR, elle sera faite directement par le promoteur, via le portail, à la base de données européenne EudraVigilance.
- Un parcours du texte en cours de finalisation : des inquiétudes et des incertitudes sur l'échéance des négociations entre EM
- [45] La proposition de Règlement était très attendue par les parties intéressées, qui avaient formulé leurs attentes en réponse aux consultations préalables à la proposition. La révision de la directive a, dans son principe, été positivement accueillie et plutôt perçue comme une amélioration, mais des commentaires critiques sont émis sur certains points précis. Le Comité économique et social européen, a, dans son avis rendu en décembre 2012, notamment appelé à assurer une cohérence avec les autres réglementations en matière de santé, en particulier avec la proposition en discussion sur les dispositifs médicaux. Au Parlement Européen, la Commission Environnement, Santé publique et Sécurité alimentaire (ENVI) a adopté le 29 mai 2013 à l'unanimité le rapport relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain présenté par la députée britannique Glenis Willmott (S&D, UK). Ce rapport concrétise à ce stade la révision de l'actuelle directive européenne sur la recherche clinique (2001/20/CE) qui sera remplacée par un règlement. La Commission ENVI a donné mandat à son rapporteur pour négocier avec le Conseil.

- [46] Au sein du Conseil, l'examen de la proposition a été initié au second semestre 2012. L'accueil initial par les EM a été positif. Fin octobre 2013, le Comité des représentants permanents (COREPER I) a donné mandat à la présidence lituanienne pour commencer des négociations avec le Parlement Européen et la Commission, afin de parvenir à un accord en première lecture sur la proposition de règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, qui vise à faciliter la conduite des essais cliniques et ainsi augmenter leur nombre dans l'UE, ce qui pourrait se traduire par un meilleur traitement des patients. Le texte de compromis de la présidence présenté au Comité a trouvé un soutien très large et a servi de point de départ aux négociations avec le Parlement Européen. Le premier dialogue tripartite informel s'est tenu le 6 novembre 2013.
- [47] Le projet de Règlement tel que revu en COREPER, prévoit une évaluation commune par les EM de la partie scientifique de l'essai, et une évaluation parallèle par chaque autorité compétente/EM des aspects pratiques et éthiques de l'essai. Le délai pour délivrer l'autorisation est fixé à 60 jours. L'autorisation est tacite en cas d'absence de réponse passée cette période, ce qui garantit aux promoteurs une réponse dans un délai raisonnable et sûr, contrairement à la directive actuelle qui ne prévoit pas de délai de réponse pour les comités d'éthique. Le Règlement permettra également une plus grande transparence sur les essais menés en Europe : chaque essai clinique donnera lieu à la publication d'un résumé, un an après sa fin, ainsi qu'à la publication d'un rapport d'étude clinique après l'autorisation, le refus ou le retrait de la demande d'AMM.
- [48] Le projet de Règlement pourrait encore faire l'objet de discussions à partir de requêtes provenant des EM, comme le laissent suggérer quelques discussions tenues récemment au Sénat français, qui soulignent l'existence de quelques contradictions avec les textes nationaux actuels. Ces contradictions pourraient même, pour certains analystes, remettre en question la loi Jardé.
- [49] La proposition doit être discutée et adoptée au Parlement Européen ainsi qu'au conseil des ministres. Elle est récemment entrée en dernière phase de concertation au sein d'un trilogue¹⁰, et il semble qu'il y ait une volonté générale d'aller vers une adoption avant les prochaines élections européennes, en mai 2014. Sa mise en œuvre devrait, selon le projet actuel, intervenir après un délai de deux ans, soit en 2016.
- [50] Malgré l'imminence d'une adoption désormais vraisemblable, ce projet de Règlement a pu être sévèrement critiqué. Ainsi pour certains, il est censé promouvoir une dérégulation, malgré des mérites reconnus à la démarche. En effet, plusieurs mesures de la proposition sont reconnues comme bienvenues, notamment :
- La mise en place d'un dossier plus harmonisé pour les demandes d'autorisation initiales d'un essai clinique et pour les demandes de modification substantielle (*annexes 1 et 2*) ;
 - La création d'un « portail UE » unique et amélioré, connecté à une base de données européenne (*articles 77 et 78*) ;
 - La mise en place d'un mécanisme national d'indemnisation dans tous les EM afin d'aider notamment les promoteurs « non commerciaux » à obtenir une couverture pour d'éventuelles indemnisations en cas de dommages subis par les sujets (*Chapitre XII, article 73*).
- [51] Sur d'autres aspects, elle fait l'objet de critiques, pouvant porter atteinte à la responsabilité des EM en matière d'éthique notamment. La proposition prévoit en effet des délais d'évaluation voulus réduits pour augmenter l'attractivité des pays européens, qui seront sans doute **difficilement tenables car très courts**. Plus difficile encore, le non-respect de ces délais par les EM entraînerait une **autorisation "implicite" en cas d'absence d'avis**. De plus, un essai clinique pourrait être déclaré de "faible intervention" par défaut (*article 5 points 3 et 4*) en dépit des implications en termes de protection des patients.

¹⁰ Réunion tripartite informelle à laquelle participent des représentants du Parlement européen, du Conseil et de la Commission.

Proposition initiale de la commission

L'EM proposé pour être rapporteur dispose de **6 jours** pour vérifier la complétude du dossier, s'il s'agit d'un essai "à faible intervention" lorsque le promoteur le présente comme tel, ou pour trouver un autre EM rapporteur s'il ne souhaite pas l'être. S'il demande des informations complémentaires au promoteur, il dispose de **3 jours** supplémentaires à compter de leur réception (article 5 points 3 et 4).

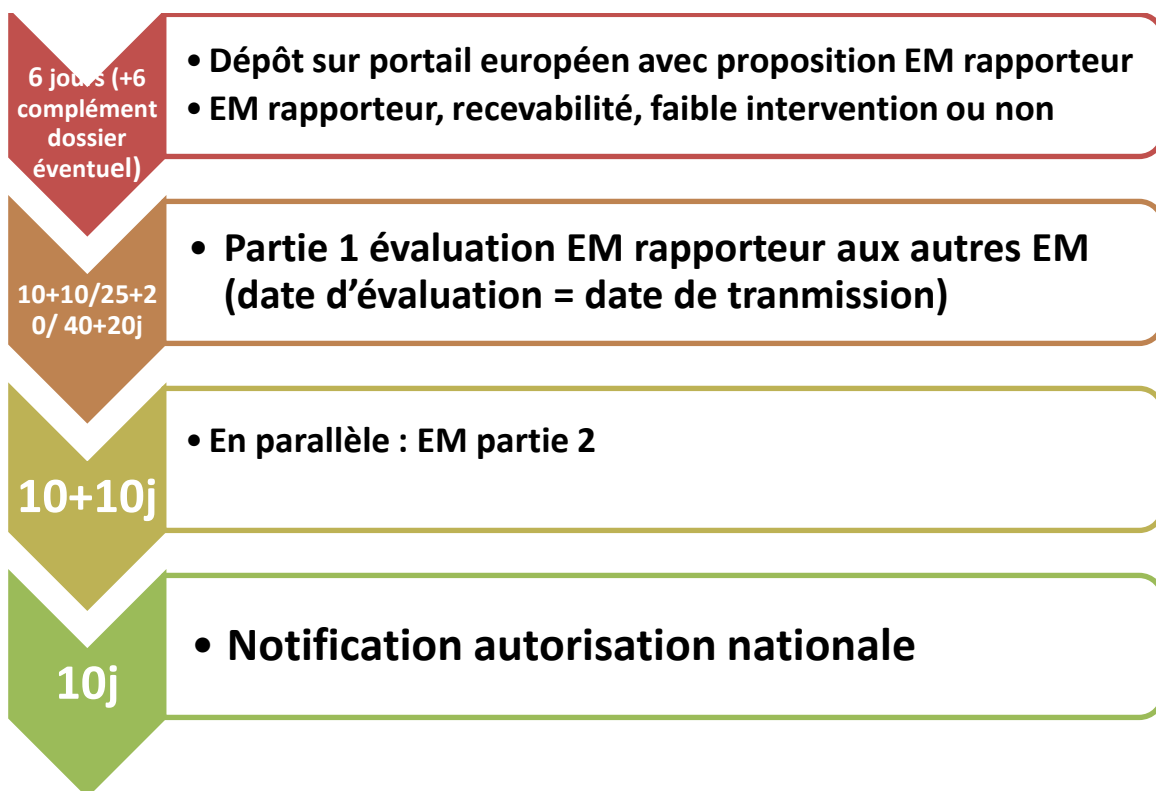
L'EM rapporteur dispose de **10 à 40 jours, selon le type d'essai**, pour produire son rapport d'évaluation (partie I), incluant le recueil des observations des autres EM concernés. En cas d'explications complémentaires, **10 à 20 jours** supplémentaires sont accordés à compter de leur réception pour finaliser le rapport d'évaluation (article 6 points 4 et 6).

Les EM ont par ailleurs **10 jours** pour produire leurs rapports d'évaluation sur des questions éthiques telles que le consentement éclairé (partie II) (article 7).

Un EM a 10 jours pour "communiquer son désaccord [sur la conclusion de l'EM rapporteur concernant la partie I], justifié de manière détaillée par des arguments scientifiques et socio-économiques" (article 8 points 1 et 2).

La procédure d'autorisation "implicite" s'appliquerait aussi à la conclusion de l'évaluation effectuée par l'État membre rapporteur (partie I), même en cas de contestation si l'État membre concerné ne respecte pas le délai de 10 jours pour notifier son désaccord - désaccord qui ne peut de surcroît se fonder que sur deux motifs très restrictifs (article 8(4))

Schéma 4 : Le processus et les délais prévus par la proposition initiale



Source : Mission

[52] La toute récente adoption du texte par le COREPER, le 20 décembre 2013, apporte un peu de souplesse à ces délais, qui pour autant restent très contraints.

- [53] Objet d'inquiétude, l'évaluation relevant de la partie I porte aussi sur des questions d'éthique (conformité avec les exigences du Chapitre V relatif à la protection des sujets, à la pertinence et à l'acceptabilité de l'essai clinique). Cette procédure d'autorisation "implicite" porterait donc atteinte à la subsidiarité des EM. S'il est acceptable qu'une procédure d'autorisation purement administrative puisse être "implicite", lorsque des questions éthiques sont en jeu, cela peut être moins acceptable. Or, l'Article 7 de la proposition de Règlement limite « l'évaluation éthique » par les EM (partie II) à une vérification de la conformité avec *“les exigences relatives au consentement éclairé fixées au chapitre V”* tout en cadrant cette évaluation par les EM à leur *“propre territoire”*.
- [54] La discussion en COREPER a permis d'affiner quelque peu les dispositions concernant l'évaluation éthique, en particulier sa définition et les dispositions de l'article 4. Cet article rappelle qu'un essai clinique doit faire l'objet d'une évaluation scientifique et éthique. Il doit être autorisé en conformité avec la législation de l'EM, après évaluation par un comité d'éthique indépendant. Toute liberté est laissée par le Règlement à chaque EM concernant son organisation en interne pour l'évaluation éthique et l'évaluation de la partie II, mais les délais doivent être respectés dans le cadre global de 60 jours et sous la pression d'une autorisation tacite.
- [55] Une autre question politique qui a été très contentieuse au cours des débats était liée à la publication des rapports d'étude clinique : si, comment et quand les résultats des essais cliniques doivent être publiés. La proposition de la Commission demandait la publication d'un « *résumé des résultats des essais cliniques* » un an au plus tard après la fin des essais.
- [56] Le rapporteur, Glenis Wilmot proposait la publication d'un « *rapport d'étude clinique* »¹¹, que les enquêteurs, chercheurs, auteurs et promoteurs connaissent bien. Deux « *shadow rapporteurs* », Philippe Juvin (PPE) et Christian Silviu Busoi (ALDE), ensemble avec Françoise Grossetête (PPE), soutenaient la publication d'un résumé des résultats des essais mais proposent une nouvelle annexe qui détermine ce qu'un tel résumé devrait comprendre. Philippe Juvin proposait un délai de deux ans pour la publication des résumés des essais cliniques. L'adoption du texte en COREPER, résultant d'un arbitrage délicat entre trois institutions, semble fondée sur un consensus entre ces différentes propositions.
- [57] La délégation française a soutenu un certain nombre de lignes directrices pour définir ce qui est susceptible de rester confidentiel dans un rapport d'étude clinique (clinical study report), en particulier dans le cas de médicaments de biotechnologie.
- [58] Les souhaits de rendre publics les rapports d'études cliniques des essais conduits en dehors de l'UE, (Inde, Brésil...) lorsqu'ils sont produits à l'appui d'une demande d'AMM dans l'UE n'ont pas pu aboutir à une concrétisation car une telle disposition exigeait la modification de la directive régissant l'AMM (directive 2001/83/CE), ce qui n'était pas possible dans ces délais très courts. La Commission y serait toutefois favorable.
- [59] Un autre sujet important faisant débat concernait la possibilité de qualifier un essai de faible intervention en cas d'utilisation hors AMM d'un médicament de l'essai. Tous ces points ont été débattus, générant une réelle incertitude sur le contenu final du texte avant qu'il n'ait subi ses modifications ultimes. Il est très probable que nombre de ses dispositions ne seront pas compatibles avec la loi Jardé, sur laquelle il faudra alors revenir, sans doute par ordonnance.

¹¹ Les rapports d'étude clinique sont bien définis par des lignes directrices internationales et par l'Agence européenne des médicaments. A part la publication de données brutes, ces lignes directrices sont les plus utiles dont nous disposons pour comprendre les résultats d'une étude. Elles sont utilisées pour beaucoup d'études cliniques, mais aujourd'hui, pas pour toutes.

[60] Après la délibération en COREPER, les équilibres de ce texte se sont fixés sur les points suivants, l'adoption définitive devant intervenir selon toute vraisemblance avant le printemps 2014 :

- Le délai pour autoriser un essai clinique est de 60 jours pour tous les essais cliniques, plus 50 jours pour les médicaments de thérapies innovantes et 49 jours en cas de questions à poser au promoteur ;
- Accord tacite à l'expiration du délai ;
- Suppression de l'article 73 prévoyant un mécanisme national d'indemnisation ;
- Article 30 : ajout d'un alinéa sur le respect du droit national pour la protection des personnes en incapacité de donner leur consentement ;
- Consentement allégé pour les essais de groupe mais imposition d'une contrainte supplémentaire : l'essai ne doit pas comprendre d'intervention supplémentaire par rapport à un traitement classique ;
- La présidence a reconnu que le texte sorti en l'état du COREPER a besoin d'amélioration mais compte sur les juristes et linguistes pour améliorer la qualité et la cohérence de ce texte.

1.2.3.2 Projets de Règlements concernant les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DIV)

[61] 350 essais cliniques relatifs aux dispositifs médicaux (DM) sont réalisés par an en France¹², mais leur nombre pourrait s'accroître dans les prochaines années avec les modifications en cours appelées « RECAST » : en septembre 2012, la Commission européenne a en effet publié 2 textes qui deviendront des propositions de règlements européens, venant réviser et remplacer les directives actuellement en vigueur (90/385/CEE – 93/42/CEE – 98/79/CE) sur les DM, qu'elle a soumis au Parlement Européen et au Conseil de l'Union Européenne.

[62] Ces révisions, après leur adoption (selon la Commission, probablement en 2014, puis mise en application entre 2015 et 2019), auront un impact important et pérenne sur l'ensemble des opérateurs économiques qui interviennent dans la mise sur le marché des dispositifs médicaux au sein de l'espace économique européen : fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs. Elles vont également modifier les missions et responsabilités de la Commission Européenne, des autorités de santé et des organismes notifiés.

[63] Ces textes devraient imposer l'obligation d'essais cliniques (stade 1 de la loi Jardé) pour les DM les plus à risque, ce qui devrait accroître le nombre d'essais soumis aux CPP. Il faut également prévoir la soumission des quelques 800 études observationnelles (stade 3), dont le nombre risque de croître en raison de l'obligation recherches post commercialisation, de même que celui des études « soins courants » (stade 2), une dizaine par an actuellement), qui se développent.

¹² Source SNITEM (syndicat national de l'industrie des technologies médicales)

1.3 La mise en œuvre de la loi Jardé est conditionnée par l'adoption des projets de décret et d'arrêtés d'application

- [64] Un groupe de travail étudie depuis sa publication les mesures d'applications réglementaires nécessaires pour la mise en œuvre de la loi. Celle-ci requiert l'écriture d'un projet de décret complexe qui serait de l'ordre de 80 pages et de 120 arrêtés, qui doivent être publiés pour que la loi Jardé soit applicable. Si la concertation technique au travers de ce groupe de travail semble se poursuivre, les problèmes posés par la compatibilité de cette mise en œuvre au plan réglementaire risquent d'entraîner de graves inconvénients, alors que le Règlement Européen est en pleine concertation et pourrait être mis en application rapidement. Or, un certain nombre de dispositions prévues par les projets de textes seraient incompatibles avec le Règlement Européen, notamment sur le point central des différentes catégories de recherche.

1.3.1 Le projet actuel de décret : ce qu'il prévoit pour les CPP

- [65] Le projet de décret n'a pas été rédigé, mais les orientations formulées par le groupe de travail prévoient que les responsabilités et le fonctionnement des CPP comportent (source : groupe de travail) :
- L'évaluation des projets de recherche non interventionnelle ;
 - L'examen de tous les aspects des projets (pertinence scientifique, méthodologie, protection des personnes, modalités de consentement...) ;
 - La validation de l'adéquation de la qualification des investigateurs par rapport à la nature de la recherche ;
 - L'obligation de transmission à l'ANSM de l'ensemble des données de sécurité ;
 - La consultation possible d'un CPP pour un projet de recherche réalisé hors UE ;
 - Le nouveau processus de désignation du CPP chargé d'examiner un projet : actuellement localisation géographique du promoteur ou de l'investigateur coordinateur ; avant juillet 2014 (échéance maximale d'application fixée par la loi) répartition aléatoire nationale centralisée ;
 - La désignation d'un comité d'harmonisation et d'évaluation des CPP : 3 collèges de 7 personnes ; 14 élus à partir des CPP + 7 membres nommés.
- [66] La volonté est ici d'orienter les CPP vers des approches « *Risk based* », qui sont de règle dans toutes les parties prenantes de la recherche clinique aujourd'hui : il est souhaité que les CPP adaptent leur expertise en fonction du risque ajouté par la recherche. Des débats se prolongent sur la constitution ou non de listes de soins courants, ou sur la qualification des questionnaires (études observationnelles sur questionnaires), pour lesquels il y aurait un réel intérêt à les qualifier de non interventionnel (« stade 1 »), mais les psychiatres les considèrent traumatisants pour les patients, donc à classer en interventionnel (stade 1 ou 2).
- [67] Selon certains chercheurs rencontrés par la mission, le décret serait très attendu par la communauté scientifique car représentant un progrès très important. Les recherches ne concernent pas que le médicament (25 % des recherches). Le CNCR (Comité National de Coordination de la Recherche Clinique), qui est une émanation des trois conférences (Doyens, Directeurs Généraux de CHU et Présidents de CME) et qui a en charge le domaine de la recherche médicale a écrit en février 2013 au Pr JUVIN, rapporteur au Parlement européen : « *La loi Jardé couvre un domaine plus vaste que le règlement européen, elle apporte des avancées en matière de simplification des procédures et de réduction des délais. Il nous semble indispensable de pouvoir appliquer cette loi, certaines recherches ne pouvant attendre la parution du règlement européen, qui ne concerne, comme vous le savez, que le médicament* ». En particulier, l'arrêté qui définira le risque minime lui paraît crucial.

- [68] Quelques points apparaissent néanmoins très difficiles à mettre en œuvre : la limitation à un renouvellement des membres (pas plus de 6 ans de participation) sera impossible en province où on ne dispose pas assez de viviers ; il devient de plus en plus difficile de trouver des travailleurs sociaux, des juristes qui connaissent le sujet, des pédiatres, etc. ; les experts extérieurs doivent être indépendants, or pour être expert, il faut avoir contribué à de nombreux travaux, etc. Surtout, la soumission aux CPP des recherches de catégorie 3 pose des problèmes d'une grande complexité, qui seront détaillés *infra*.

1.3.2 Des incertitudes sur la chronologie d'adoption, conditionnée par le calendrier européen

- [69] La loi Jardé a posé une limite d'application (incompétence négative) en juillet 2014.
- [70] L'insécurité juridique actuelle constituée par une loi adoptée sans texte d'application pose question au quotidien aux CPP : par exemple, le travail de qualification qui doit être réalisé en début de séance est perturbé, certains investigateurs anticipant l'application de la loi et soumettant aux CPP pour avis des recherches de type 3, alors que les comités n'ont pas été formés et leur composition n'a pas été aménagée pour répondre à cette nouvelle tâche.
- [71] Mais si les textes d'application sont publiés sans être alignés sur les Règlements européens (RE), cela créera beaucoup d'instabilité pour les promoteurs, institutionnels et industriels.
- [72] Par ailleurs, se pose la question de l'extension des dispositions de ces RE aux autres domaines de recherche, comme cela a été le cas historiquement pour les Directives qui ne concernaient que les produits de santé. Or, selon certains experts, si on aligne l'ensemble des recherches sur les dispositions européennes sur le médicament, on perdra une grande partie de l'intérêt de la loi Jardé, une originalité propre à cette loi étant qu'elle s'intéresse au hors médicament/hors produits de santé/hors interventionnel.

- [73] La mission a été confrontée tout au long de son enquête à une incertitude quant à la date d'adoption du Règlement Européen : la possibilité d'une adoption avant les élections européennes mi-2014 empêche toute décision sur les textes d'application Jardé, qui seront remis en question par les modifications législatives et réglementaires emportées par le RE, applicable sans transposition. En cas d'absence d'accord sur le texte avant les élections, l'adoption devrait être reportée d'au moins un an, ce qui contraint à finaliser et publier le décret et les arrêtés pour mettre fin à l'incertitude juridique.
- [74] Au moment de la rédaction du présent rapport, avec l'achèvement des travaux du trilogue et le vote favorable du projet de règlement en COREPER du 20/12, les perspectives sont désormais très optimistes quant à la finalisation définitive du RE médicament avant les élections.

2 LES ENQUETES ET ENTRETIENS CONDUITS PAR LA MISSION : DES ENSEIGNEMENTS ET DES ENJEUX MULTIPLES

2.1 Comparaisons internationales : quelques enseignements très intéressants

2.1.1 Les informations fournies par les conseillers des affaires sociales : des spécificités nationales pour des principes communs et des procédures mondialisées

[75] La mission a sollicité l'aide de la Délégation aux Affaires Européennes et Internationales (DAEI) du ministère des affaires sociales et de la santé pour disposer d'un état des lieux des comités de protection des personnes, ou entités équivalentes, dans les pays étrangers. Un questionnaire, accompagné des réponses aux questions pour ce qui est de la France, a été adressé aux conseillers sociaux des représentations françaises dans ces pays. La DAEI a recueilli et synthétisé les réponses à l'enquête proposée par la mission dans les pays disposant de conseillers des affaires sociales, c'est-à-dire dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni, Suède, Danemark, Finlande, Etats-Unis, Canada, Chine, Inde. Le document de synthèse élaboré par la DAEI figure en annexe 1.

[76] Les réponses apportent des éclairages inédits sur la situation de plusieurs pays. Les paragraphes ci-après reprennent les principaux éléments des réponses reçues. Globalement, il apparaît une forte tendance à la convergence des pratiques nationales qui correspond à (voire résulte de) la mondialisation de plus en plus importante de la recherche et des marchés dans ce domaine.

[77] Cette mondialisation laisse cependant une place non négligeable aux particularismes culturels, notamment en termes de nombre de comités rapporté à la population, de type de comités, ou de gouvernance de l'ensemble. Quelques caractéristiques des données ou spécificités recueillies peuvent ainsi être soulignées :

- **En Allemagne**, le Conseil d'éthique fédéral et les 52 comités d'éthique locaux (CEL) sont indépendants et peuvent avoir trois origines, étant notamment liés aux facultés de médecine ou à l'ordre des médecins. Leur effectif peut varier de 4 à 32 membres avec une moyenne de 18. Beaucoup de chercheurs considèrent que le recours à un CEL constitue une contrainte excessive ainsi qu'une atteinte à leurs droits fondamentaux (liberté dans leurs recherches scientifiques).
- **En Espagne**, le comité d'éthique national est rattaché au ministère de la santé et son rattachement au parlement est demandé. Il y a 32 comités d'éthique locaux de la recherche clinique et 52 comités locaux d'éthique et d'assistance.
- **En Italie**, 245 comités d'éthique existent dans le pays. Un nouveau décret du 8/2/2013 prévoit une quinzaine de types de membres différents dans ces comités. Ils sont membres pour trois ans et leur mandat ne peut pas être renouvelé 2 fois de suite.
- **Au Royaume-Uni** en 2013, il y a 99 « Research Ethics Committees » contre 200 il y 10 ans pour la seule Angleterre. Quel que soit le type de recherche, les « *sponsors* » (promoteurs) de la recherche peuvent choisir librement le comité auprès duquel ils déposent leur demande. Dans la plupart des cas, ils le font soit sur une base géographique, soit en fonction de leur disponibilité pour l'examen de leur demande afin d'avoir un avis plus rapidement.
- **La Suède** dispose d'un comité national et de six comités régionaux d'éthique sur la recherche, totalement indépendants (juridiquement et financièrement). Ils sont situés dans chacune des six grandes universités accueillant un centre hospitalier.

Les membres de ces comités (15 membres et un président qui doit avoir été juge), sont placés sous la responsabilité du ministre de l'éducation.

Si les présidents du comité national et des comités régionaux sont nommés par le gouvernement, les experts le sont eux par les universités et il revient aux partis politiques (locaux) de nommer les membres « laïcs » des comités d'éthique. Les comités régionaux sont financés par le produit de taxes affectées qu'ils prélèvent à l'occasion de propositions de modifications des protocoles (200€ par proposition) et d'avis sur des essais pharmaceutiques ou études ou essais cliniques multicentriques (1660 €). Le comité national d'éthique peut se prononcer sur les décisions controversées prises par les comités régionaux. Il est une instance d'appel, responsable de la conformité des recherches aux lois sur l'éthique. Chaque comité est autonome et souverain à l'occasion des avis qu'il peut rendre (aucun lien hiérarchique avec le comité national). Les comités, qui peuvent faire appel à des experts, collaborent entre eux et ont constitué un réseau destiné à échanger sur les enjeux juridiques des dossiers dont ils sont saisis. Une fois par an, le conseil national de la recherche organise un séminaire associant tous les membres des comités régionaux et leurs personnels, soit au total plus de 530 personnes.

- **Le Danemark** compte 9 comités d'éthique régionaux (entités indépendantes) et un comité national sur la recherche biomédicale qui relève de la responsabilité du ministère de l'intérieur et de la santé. Le modèle danois est proche du suédois à de nombreux égards.
- **Le dispositif finnois** relève du même modèle que le Danois.
- **Le dispositif des Etats-Unis** présente de fortes spécificités depuis 1970, année où dut être constaté l'échec d'une étude clinique sur la syphilis, qui s'est traduit par le décès de plusieurs participants, tous Afro-américains et d'origine sociale modeste, qui n'avaient pas été informés des dangers encourus. Aujourd'hui, toute étude clinique, mais aussi toute étude sur des personnes, doit être approuvée, évaluée et contrôlée par un « *Institutional Review Board* ». Les IRB sont aujourd'hui régis par une loi fédérale (titre 45 du CFR -45CFR46)
- Toute institution de recherche peut se doter de son propre IRB, voire de plusieurs, chacun étant alors spécialisé dans un domaine médical particulier. Les IRB sont donc très nombreux aux Etats-Unis mais difficiles à dénombrer bien que la plupart soient habilités par la Food and Drug Administration (FDA) et rattachés à une institution de recherche. La question de savoir s'il faut payer ou non les membres des IRB est du ressort de chaque institution car il n'y a pas de règle fédérale sur ce sujet. La FDA a plusieurs exigences concernant les IRB (voir annexe 1) dont notamment celle d'être composés d'au moins 5 membres suffisamment qualifiés n'exerçant pas tous la même profession, au moins un scientifique et un non-scientifique devant être présents au moment du vote et une personne ne pouvant être issue de l'institution de recherche. Traditionnellement, les IRB étaient composés de volontaires issus des centres de recherche où ils travaillaient mais, de plus en plus souvent, les institutions de recherche sous-traitent à des organisations à but lucratif, avec le risque d'un conflit d'intérêts entre les chercheurs et l'IRB chargé d'évaluer l'aspect éthique d'un projet porté par leur client.
- **Au Canada**, il existe un comité d'éthique de la recherche qui est partagé entre le ministère de la santé (Santé Canada) et l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Ce comité évalue tous les travaux de recherche effectués sur des humains par Santé Canada et l'ASPC directement, en sous-traitance ou par délégation du gouvernement . Existe également une association canadienne des comités d'éthique de la recherche (ACCER). Par ailleurs un « *Enoncé de politique sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains* » de 1998 a été actualisé en 2010.
- **En Chine**, les comités d'éthique pour la recherche biomédicale sont des entités indépendantes fondées juridiquement sur trois textes publiés en 2003, 2007 et 2010 ; le premier traite des normes de gestion de la qualité des essais cliniques de médicaments, le second des méthodes d'examen éthique de la recherche biomédicale à l'égard des êtres humains ; le troisième des principes de l'examen éthique de ces essais.

Le nombre de comités sur le territoire n'a pas été communiqué, probablement parce qu'il n'est pas certain, du fait de la gestion relativement décentralisée de la santé et de l'importance du nombre d'établissements de santé (22 000 établissements de santé dont 13 500 publics).

Il est cependant signalé une montée en charge de la mise en place des comités d'éthique au sein des établissements de santé du fait des encouragements en ce sens de la part des autorités sanitaires locales. Beaucoup de comités d'éthique sont confrontés à des difficultés financières. Au niveau national, le ministère a constitué un comité d'éthique médicale composé d'experts. Au niveau de chaque province, les autorités sanitaires ont installé une structure de conseil et de guide pour les examens à caractère éthique dans leur province. Au niveau local, les établissements qui effectuent des recherches biomédicales à l'égard des êtres humains ou chargés d'appliquer des techniques dans ces domaines, dont, outre les établissements de santé généralistes, les maternités, les instituts de recherche, les centres de contrôle des maladies, doivent installer un comité en leur sein.

- **En Inde**, entre 2005 et 2012, les essais cliniques ont connu un âge d'or dans ce pays « *mais au prix d'écarts éthiques inacceptables...* ». Ces deux dernières années, ils ont été à l'origine de scandales sanitaires ayant causé le décès de patients, peu éduqués et informés. En réponse à ces écarts, des réformes ont été engagées pour mieux les recadrer. La dernière en date amende, pour la quatrième fois, la loi sur les médicaments et les cosmétiques en renforçant les comités d'éthique comme les pouvoirs du régulateur. Cette démarche a été saluée par la société civile mais ne contente pas les industriels étrangers, qui voient une insécurité grandissante qui porte atteinte à leur patrimoine intellectuel. L'agence de recherche en santé américaine vient de suspendre ses 40 essais cliniques en Inde, lesquels sont globalement en forte baisse. Alors qu'en 2005, l'Inde apportait une sécurité juridique aux brevets pharmaceutiques qui a eu pour conséquence de faire exploser le marché de l'externalisation des essais cliniques, les réformes ont détricoté, sous l'impulsion de la Cour suprême, cette sécurité juridique qui engendre, maintenant, une baisse des essais. Ces derniers développements porteront certainement atteinte à l'image et à la compétitivité de l'Inde comme nouvelle pharmacie du Monde. Ceci étant, le renforcement de la législation notamment sur les comités d'éthique apporte plus de garantie pour la protection des droits des patients.

2.1.2 Les autres données de comparaisons internationales : la France encore un modèle pour le fonctionnement des comités d'éthique, mais sa compétitivité s'érode

- [78] La mission a étudié la situation de la Belgique, qui ne dispose pas actuellement de conseiller des affaires sociales : on y compte pas moins de 200 comités d'éthique. Un point commun à la majorité des pays dans le monde est que le choix du comité d'éthique est laissé au promoteur.
- [79] Un groupe de travail du LEEM¹³ réalise depuis 10 ans (2002) tous les 2 ans une enquête sur les études réalisées par les industriels en France et comparaison avec l'international, sur différents indicateurs. Cette démarche n'a pas d'équivalent au niveau international et les autres pays l'utilisent, en font un exemple pour discuter avec leurs administrations. La création du CenGEPS¹⁴ a été fondée sur cette étude, sur la base du constat d'une perte en compétitivité, et a visé la mise en place d'actions et de ressources communes public-privé.

¹³ Les entreprises du médicament, principal syndicat représentant les industries du médicament en France

¹⁴ Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé : groupement d'intérêt public créé en 2007, issu du premier Conseil stratégique des produits de santé (CSIS). Son objectif est de renforcer l'attractivité de la France pour la recherche clinique industrielle. Il associe des [partenaires publics et privés](#) : hôpitaux, INSERM, LEEM. Sa principale mission est de « *recruter plus, plus vite et mieux dans les essais cliniques à promotion industrielle* » : soutenir la professionnalisation et l'amélioration de la qualité des essais cliniques à promotion industrielle ; améliorer la gestion des aspects logistiques et

- [80] Les constats issus de cette enquête sont globalement une baisse du poids de l'Europe dans la recherche internationale, avec un maintien relatif de l'Allemagne, une diminution de la France et récemment de l'Europe Est.
- [81] La place des pays de cette région du monde augmentait pourtant jusqu'à il y a 5 ans, car la recherche constitue une façon d'accéder aux soins, mais le coût de revient a crû avec les années et des problèmes de qualité se sont posés de façon de plus en plus importante. Il apparaît de fait que les structures sociales du nord et du sud de l'Europe et de la France n'ont pas la même vision de l'éthique. Les Pays de l'Est et les USA peuvent apparaître plus compétitifs car l'accès aux soins est rendu possible pour des personnes en difficulté financière par l'inclusion dans des essais cliniques, alors qu'en France, la participation aux recherches relève d'un quasi-bénévolat.
- [82] La part des USA augmente aujourd'hui, alors qu'elle diminuait dans la dernière décennie : beaucoup de moyens ont été dégagés (organisation des centres, spécialisation d'établissements et de centres de recherche clinique très intégrés, pour disposer de la recherche au sein de centres). En Allemagne également, les parcours de soins des patients sont bien définis entre soins et recherche (un peu comme dans les CLCC en France)
- [83] Toutefois, il semble que le fonctionnement en France soit envié sur certains aspects par d'autres pays, en particulier sur le principe d'un avis unique de CPP valable pour toutes les recherches réalisées sur le territoire : tous les promoteurs, industriels et institutionnels sont apparus d'accord sur ce point.

2.2 Les résultats de l'enquête réalisée par la mission auprès des CPP

- [84] Une enquête a été adressée à 69 structures et a fait l'objet de plusieurs relances. Les réponses de 29 structures ont été validées. Parmi ces réponses, les éléments suivants sont intéressants à souligner, mais les résultats complets de l'enquête figurent en annexe 2 :
- Le nombre de membres du CPP varie de 21 à 28 ;
 - Le nombre annuel de réunions est en moyenne de 12,7 et varie de 11 (15 occurrences) à 21. Quatre CPP se réunissent 18 fois ou plus par an ;
 - Le nombre de membres participant au CPP de façon régulière (plus d'une fois sur deux) est en moyenne de 27. Ce niveau élevé traduit pour partie la présence simultanée du titulaire et du suppléant ;
 - 9 CPP ont daté la création de leur CPP en 1992 ou avant (Tours 1990), et 15 de 2006 ;
 - La répartition des CPP par type de statut n'est pas significative, le choix autre ayant été retenu par 83 % des répondants ;
 - La date de la dernière nomination des membres est fournie pour 26 CPP : il s'agit de 2012 dans la grande majorité des cas puisque ne font exception que 4 CCP (1 en 2006 et 3 en 2013) ;
 - Un seul cas d'annulation faute de quorum est signalée par les 27 CPP répondants ;
 - Nombre d'avis donnés en 2012 par les CCP :
 - Somme France entière: **5231**
 - en vue de la constitution d'une collection biologique : 84 en total national. 27 avis portant sur l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain avec changement de finalité par rapport au consentement donné ont été accordés.

2.3 Les constats exprimés par les acteurs de terrain

2.3.1 La répartition géographique des CPP est régulée et correspond au choix régional voulu par les lois précédentes

[85] En France, 39 comités de protection des personnes sont aujourd'hui agréés par le ministre chargé de la santé (fermeture récente d'un CPP). Ils se répartissent dans les 7 inter-régions de recherche clinique :

- 10 en Ile-de-France
- 6 dans l'inter-région Sud-est
- 6 dans l'inter-région Ouest
- 5 dans l'inter-région Sud-Méditerranée
- 4 dans l'inter-région Nord-Ouest
- 4 dans l'inter-région Est
- 4 dans l'inter-région Sud-ouest et Antilles-Guyane-Réunion

[86] Actuellement, les textes prévoient que le promoteur choisit le CPP dans l'inter-région de l'investigateur principal (ou coordonnateur en cas de recherches multicentriques).

[87] Certains CPP revendiquent avoir acquis une « spécialisation » dans un domaine précis (phases 1, oncologie, pédiatrie, orphelins, biotechnologies, collections d'échantillons biologiques, dispositifs médicaux, etc.) et des promoteurs choisissent de fait leur investigateur principal pour qu'il se situe dans l'inter-région du CPP qui leur paraît le plus spécialisé. La mission discutera ce point important dans les différents scénarios d'évolution des CPP.

2.3.2 Le mode de fonctionnement actuel correspond aux attentes énoncées dans les textes

[88] Les CPP adressent leur rapport annuel d'activité à la DGS, qui en a réalisé une synthèse pour les années 2007 à 2011. Les fondements juridiques et le fonctionnement actuel des CPP y sont rappelés :

Les CPP avant la loi Jardé (extraits de la synthèse DGS des rapports d'activité de 2007 à 2011)

La mission des CPP est de veiller à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales (RBM) en s'assurant du bien-fondé d'un projet de recherche d'un point de vue scientifique et éthique. [...]

Les comités sont composés de 14 membres titulaires et de 14 suppléants nommés par arrêté du directeur général de l'Agence Régionale de Santé, répartis en **2 collèges de 7 membres** :

Le 1er collège comprend : 4 personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie ; 1 médecin généraliste ; 1 pharmacien hospitalier ; 1 infirmier.

Le deuxième collège comprend : 1 personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ; 1 psychologue ; 1 travailleur social ; 2 personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique ; 2 représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé

Les membres sont bénévoles. Ils sont soumis à une déclaration de conflits d'intérêts et tenus à la confidentialité sur les documents qui leur sont soumis.

Les domaines actuels d'intervention des CPP sont au nombre de 4 : la recherche biomédicale ; la recherche visant à évaluer les soins courants ; la constitution de collections d'échantillons biologiques ; le changement d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement initialement donné.

L'article L1123-7 du code de la santé publique précise le contenu des avis du comité : le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des **informations écrites** à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le **consentement éclairé**, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- **la pertinence de la recherche**, le caractère satisfaisant de **l'évaluation des bénéfices et des risques attendus** et le bien-fondé des conclusions ;
- **l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre** ;
- **la qualification du ou des investigateurs** ;
- **les montants et les modalités d'indemnisation des participants** ;
- **les modalités de recrutement des participants**.

La nature des avis exprimés par les CPP diffère cependant selon le cadre juridique :

- **pour les recherches biomédicales et les recherches visant à évaluer les soins courants** (*NDR : catégories 1 et 2 Jardé*), l'avis du comité de protection des personnes est de type décisionnel. En effet, ces recherches ne peuvent être réalisées qu'après avoir obtenu l'avis favorable du comité (pour les recherches biomédicales, l'autorisation de l'Afssaps est en outre nécessaire) et, en cas d'avis défavorable du CPP, la recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre.
- **pour les collections d'échantillons biologiques et le changement de finalité dans la recherche sur les éléments et produits du corps humain**, l'avis du comité est de type consultatif. Ainsi, le CPP sollicité émet un avis sur la demande et le transmet au Ministère de la recherche qui se prononcera in fine sur la demande (décret du 10 août 2007 – instruction du ministère du 27 août 2007).

Le CPP dispose de 35 jours pour donner son avis sur le projet de recherche à compter de la date de recevabilité. L'avis est motivé. Le délai est interrompu lorsqu'une question est posée et redémarre dès que la réponse a été apportée au CPP. Les avis sont favorables ou défavorables. Ils sont le plus souvent soumis à la réponse à la réception d'informations complémentaires et/ou de modifications souhaitées dans le protocole. Dans ce cas, **le délai de réponse est porté à 60 jours** avec un arrêt du décompte des jours entre l'envoi de la demande au promoteur et la réception des réponses par le comité. Dans le cas d'un avis défavorable, le promoteur dispose de 15 jours après sa réception pour faire appel de cette décision **auprès du ministre de la santé**. Un autre comité sera alors désigné, **de manière aléatoire, dans une autre interrégion**, pour un deuxième examen du dossier. Le comité qui émet un avis défavorable **le transmet à l'ensemble des autres comités**.

Tous les avis sont transmis à l'autorité compétente (*NDR : aujourd'hui l'ANSM*) par les comités. Dans le suivi du protocole de recherche, le comité est à nouveau sollicité pour donner un avis en cas de **modification substantielle du protocole**. Si le comité émet un avis défavorable à la demande de modification substantielle, il n'est pas possible, en l'état actuel du droit, de faire appel de cette décision.

[89] Selon les CPP rencontrés par la mission, l'activité est devenue plus intense depuis la transformation des CCPPRB en CPP. La charge de travail de chaque membre de comité, et en particulier du permanent, s'accroît : les recherches touchent des domaines de plus en plus complexes (constitution de collections biologiques, recherches en génétique, biothérapies, tests compagnons accompagnant le développement de thérapies ciblées¹⁵, etc.) ; la recevabilité, réclamation des pièces manquantes, la qualification (interventionnel, soins courants ou non interventionnel) des protocoles nécessitent une présence et une charge administrative importantes ; la réception, transmission, examen des conséquences potentielles sur la protection des patients, classement des déclarations des effets indésirables survenant au cours des recherches représentent un travail considérable ; la multiplication des amendements, constatée par les CPP rencontrés par la mission depuis la suppression de la taxe (cf. infra) représente un travail de plus en plus lourd.

¹⁵ La désignation des thérapies ciblées évolue régulièrement : médicaments personnalisés, spécifiques, spécialisés, théranostic... Tous ces termes concernent le ciblage moléculaire d'une mutation ou d'une caractéristique génétique conditionnant l'efficacité d'un principe actif.

- [90] Par ailleurs, les CPP rendent des services de conseil aux promoteurs et investigateurs en amont du dépôt de dossier. L'IGAS en 2005 soulignait déjà le potentiel conflit d'intérêts que représente cette fonction de conseil, le CPP se plaçant alors dans une position de juge et partie.
- [91] Les membres de comités rencontrés ont le sentiment que la notion de bénévolat n'est pas prise en compte et comprise par les tutelles, qui n'envisagent pas la charge de travail supplémentaire, à laquelle s'ajoute aujourd'hui le passage, perçu comme brutal et non préparé, en comptabilité publique, qui impose un travail et des séances supplémentaires (cf. chapitre 2.3.4). Les budgets ont au contraire été resserrés (moins 12% en deux ans¹⁶) et aucune formation à la comptabilité publique n'a été dispensée avant ce passage.
- [92] Selon le rapport DGS, 9281 dossiers au total ont été examinés par 40 CPP¹⁷, dont **2950** dossiers initiaux d'essais interventionnels et **6200** modifications de protocoles, auxquels s'ajoutent les protocoles d'études dites de soins courants, soit une moyenne mensuelle de **773** dossiers par comité. L'activité des CPP a ainsi augmenté de près de **50 %** par rapport à 2007. Les protocoles d'études observationnelles, dont la loi Jardé prévoit qu'ils soient soumis après publication des textes d'application aux CPP, viendra accroître encore la charge de travail des CPP.

2.3.3 L'hétérogénéité, le talon d'Achille du réseau des CPP

- [93] La principale critique adressée aux CPP, qui interroge l'équité de traitement et a été à l'origine de plusieurs dispositions de la loi Jardé, est leur hétérogénéité, en termes notamment :
- de nombre de dossiers traités par CPP, certains examinant 170 dossiers initiaux par an, d'autres une trentaine ;
 - de nombre de dossiers examinés par séance, la plupart des CPP tenant une séance mensuelle, tandis que ceux qui en réalisent deux sont les plus recherchés par les promoteurs soucieux de réduire les délais ;
 - de méthodes de travail, certains recevant systématiquement les promoteurs et/ou investigateurs coordinateurs, d'autres jamais, tandis que nombre de CPP les auditionnent lorsqu'ils estiment avoir besoin d'échanges et de précisions complémentaires au dossier. Les défenseurs de l'entretien systématique ou régulier selon les besoins argumentent qu'il leur paraît essentiel de voir les acteurs de la recherche, de leur poser des questions, voir s'ils maîtrisent bien le dossier, les laisser s'expliquer, le contact humain pouvant confirmer ou infirmer l'opinion des membres du comité sur le dossier.
 - Les détracteurs avancent en revanche la neutralité et l'objectivité qui leur paraissent plus assurées par l'examen uniquement sur dossier ;
 - en lien avec le point précédent, la vérification de la compétence des investigateurs, qui est une mission des CPP, est diversement appréciée, certains recherchant sur Medline les publications et interrogeant les spécialistes du secteur, d'autres estimant indispensable de recevoir et parler avec l'investigateur principal, d'autres enfin défendant la proximité et la connaissance personnelle des équipes, renvoyant aux questions de conflits d'intérêts ayant motivé en partie l'adoption de la désignation aléatoire dans la loi Jardé ;
 - de contenu des avis : c'est sans doute là que se situe la majorité des critiques, les tentatives d'harmonisation autour de documents-types et de référentiels n'ayant jamais abouti à une adoption par tous les CPP. La mission a pu recueillir plusieurs modèles (voir annexe 3) utilisés soit par un CPP unique, soit élaborés en commun et partagés par quelques comités réunis en groupe, à l'exemple du groupement UGO dans l'interrégion Grand-Ouest ;

¹⁶ Pour être plus précis, il ne s'agit pas de diminution de crédits mais de création de réserve de précaution dans les conditions fixées à l'article 51 de la LOLF.

¹⁷ Le CPP de Créteil, dont la mission a rencontré les anciens membres, a disparu en 2012.

- on peut également signaler l'hétérogénéité de la maîtrise de l'anglais par les membres de CPP, alors que nombre de protocoles soumis le sont en anglais, même si le résumé et le document d'information sont obligatoirement rédigés en français.

[94] En tout état de cause, tous les interlocuteurs de la mission s'accordent à dire qu'il est impératif de préserver un atout majeur de l'organisation actuelle, qui est **l'unicité de l'évaluation éthique nationale** : l'avis du CPP vaut pour tous les centres ouverts sur le territoire national, contrairement à beaucoup d'autres pays, où chaque centre doit recevoir le feu vert du comité d'éthique dont il relève.

2.3.4 Statut et financement : une nouvelle donne, source d'inquiétudes

[95] En cette matière, l'évolution récente ne fait que confirmer une tendance à une plus grande centralisation et à un encadrement financier plus rapproché. Le glissement d'un statut *sui generis*, marqué par sa souplesse, permettant de grandes facultés d'adaptation, avec les dangers mais aussi les avantages que cela représente, à un statut d'administration publique avec une tutelle renforcée conduit à une rigidification, mal comprise de structures fondées sur un mode associatif et fonctionnant le principe intangible du bénévolat.

[96] La centralisation, paradoxale, prend comme moyen d'action la gestion économique malgré la faible volumétrie financière du système que les CPP représentent (3,1M€ par an). Elle se caractérise par une absence des souplesses qui seraient nécessaires pour assurer un fonctionnement plus fluide et une prise réelle en considération des efforts accomplis sur le terrain par les bénévoles qui en sont les principaux acteurs.

[97] D'incontestables difficultés de recrutement sont rencontrées par certains centres allant même jusqu'à menacer leur fonctionnement. Il s'agit là d'un problème récurrent notamment en ce qui concerne les membres des professions libérales ? qui ont des difficultés à trouver le temps nécessaire pour s'intégrer dans le fonctionnement. De fortes inquiétudes sont ressenties par des membres bénévoles, prochainement confrontés à l'accroissement considérable du travail envisagé par l'examen des projets de recherche non interventionnelle car leur temps disponible est déjà largement utilisé par l'ensemble des études interventionnelles. Rappelons qu'un certain nombre de comités ne se réunit pour l'instant qu'une fois par mois et très certainement les amplitudes de réunions vont s'accroître pour faire face à l'examen de l'ensemble de ces nouveaux protocoles de recherches.

[98] Les comités de protection des personnes se voient conférer par la loi Jardé le statut de personne morale de droit public, et se voient dorénavant appliquer, depuis la loi d'avril 2011 ayant modifié les modalités de financement de l'ANSM, le régime de la comptabilité publique. Ce changement de situation peut sembler anodin, mais certains CPP l'ont vécu comme à l'origine de véritables bouleversements, générateurs d'une certaine lassitude et de beaucoup d'incompréhension.

[99] Ce changement date du 16 janvier 2013, date à laquelle a été publié au journal officiel le décret 2013 - 45 du 14 janvier 2013 - rétroactif ici au 1er janvier 2013, relatif à l'application aux CPP du régime de la comptabilité publique. Ainsi les dispositions réglementaires du code de la santé publique, et notamment l'article R.1123-19 est remplacé par de nouvelles dispositions et également complété par les articles R. 1123-19 – 1 à 3, qui viennent sceller la disparition des experts comptables, imposés par le point 8.1.1 de l'annexe de l'arrêté du 13 janvier 2010, fixant le règlement intérieur-type devant être adopté par les comités.

- [100] Il les remplace par des agents comptables nommés par arrêté du ministre chargé du budget (article R. 1123-19-3 du code de la santé publique). L'arrivée d'agents comptables au sein du comité confirme l'évolution initiée par la loi Jardé qui, à la suite d'un amendement tardif, est venue doter les comités d'une personnalité juridique de droit public (article 5 de la loi numéro 2012 - 300) : « *D'une nature mixte voire hybride, issu d'une construction sui generis, le statut des CPP devait leur conférer une totale indépendance vis-à-vis de toute forme de pression et ne dépendre d'aucune autorité hiérarchique*¹⁸ ».
- [101] Force est de constater que la loi Jardé a déjà modifié la mise en œuvre de ce statut, en conférant le statut d'administration publique aux comités. Ces modifications intervenues sur le plan juridique et financier sont-elles adaptées pour permettre aux comités de répondre à des exigences de réactivité grandissante, qui vont être imposées aux EM par le futur Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments qui remplacera en Europe la directive 2001/20/CE ?
- [102] En fait, le nouveau « statut » des CPP est passé avant tout par le développement de la réglementation financière les concernant. Désormais, et à réglementation enfin constante, les problèmes de fonctionnement endémiques pourraient s'aplanir. Les difficultés ne doivent cependant pas être négligées pour que le fonctionnement des comités puisse s'effectuer dans la régularité, mais aussi en respectant le dynamisme des membres bénévoles qui le composent et des quelques salariés qui en appuient le fonctionnement.
- [103] Ainsi, au cas par cas, **une solution doit être trouvée pour régulariser en priorité la situation de certains membres du secrétariat de ces comités, souvent anciens et dépositaires d'une expérience précieuse**. Pour les seuls cas de personnels hospitaliers détachés sur ces comités, une solution rapide peut être trouvée en liaison avec les ARS et des établissements concernés.
- [104] La circulaire du 18 septembre 2013, envisage clairement cette solution. En revanche, pour les autres personnels qui ne sont pas mis à disposition mais qui ont été recrutés pour le fonctionnement du comité, en petit nombre et compte tenu des services rendus, il serait souhaitable qu'une solution soit trouvée pour poursuivre leurs activités, dans un cadre contractuel à déterminer. La prise en charge des frais de déplacement des membres des comités et le versement des indemnités pour perte de salaire est par ailleurs incontournable et doit faire l'objet des budgétisations prévisionnelles indispensables (Décret et arrêté 23 janvier 2009).
- [105] Comme cela a été dit, à compter du 1er janvier 2013, les comités relèvent de la comptabilité publique et cette situation encore nouvelle devrait inciter naturellement à régler tous les problèmes juridiques et financiers qui n'ont jusqu'à présent, trouvé aucune solution. Les perspectives de taxation et de fiscalisation des indemnités perçues par les membres des CPP, si elles sont parfaitement incontournables, risquent également de contribuer à décourager un certain nombre de volontaires. C'est en tout cas ce que les membres de la mission ont entendu. Au-delà de cet aspect des choses, la fiscalisation de ces indemnités risque vraisemblablement de provoquer un certain nombre de complications administratives à gérer par les secrétaires des comités.
- [106] Il sera indispensable que les CPP soient dotés d'un système informatique ou intégré à un système existant, qui permette d'effectuer les différentes opérations administratives et financières relevant de la paie.
- [107] Compte tenu des nouveaux textes et de l'implication du ministère du budget et de ses services, il reste essentiel pour le ministère de la santé de conserver une vision précise sur le fonctionnement financier des comités. Il est de plus fondamental que les ARS, qui normalement donnent un avis sur le budget des CPP, soient attentives à remplir leur rôle dans l'animation de ces structures.

¹⁸ Cf. ROCHE Thomas « *Les experts comptables des CPP sont remplacés par des agents comptables, est-ce un gage d'indépendance* » in <http://avocats.fr/space/thomas.roche>

- [108] Dans leur grande majorité, les agents comptables des ARS sont ceux des CPP et au-delà, les DGARS doivent avoir pour les CPP la même attention qu'ils développent à l'endroit de toutes les autres structures relevant de la démocratie sanitaire.

2.3.5 Tutelle et coordination nationale : une tête de réseau qui s'essouffle

- [109] Actuellement, si la tutelle des CPP relève de la DGS et des ARS, leur coordination est principalement assurée par une association : la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP), association de loi 1901 créée *sui generis*, dont les statuts ont été déposés en 1992, sur le souhait des Présidents de CCPPRB alors nouvellement constitués. Cette conférence a été construite et fonctionne sur la base du volontariat des membres des comités, lesquels en assurent le financement au travers d'une cotisation annuelle de 750€ par CPP. 30 à 35 comités y adhéraient chaque année jusqu'en 2012, mais ce nombre est en nette diminution cette année en raison du passage à la comptabilité publique, les contraignant à plus de transparence et d'identification des recettes et dépenses, les comités n'ayant pas toujours pensé à inscrire cette somme dans leur budget prévisionnel et pensant par ailleurs avoir subi des restrictions budgétaires.
- [110] La conférence assure, selon ses statuts, un rôle de coordination et d'harmonisation, d'échange et de travail collaboratif, d'information et d'aide à la formation. Elle organise un colloque annuel auquel assiste la majorité des adhérents et qui représente un temps important de formation et d'information sur l'actualité des CPP (les récents colloques ont par exemple fait intervenir les principaux experts de la loi Jardé et du règlement européen). Elle doit contribuer à l'amélioration des pratiques et à leur évaluation, et représenter les CPP adhérents auprès des institutions publiques et privées.
- [111] La CNCP est ainsi considérée comme l'interlocuteur principal des autorités pour les sujets touchant aux CPP, pour autant sa légitimité est diversement reconnue. Certains CPP ont ainsi exprimé leur surprise de n'avoir pas été consultés par exemple sur le projet de passage en comptabilité publique, ou très peu sur les différentes versions de la loi Jardé durant les deux années de son parcours parlementaire, ou encore s'estiment insuffisamment informés de l'évolution du projet de règlement européen.
- [112] A noter que le réseau (informel) des permanents/secrétaires, qui se réunit la veille du colloque annuel de la CNCP, permet également de faire circuler, de façon parfois plus réactive que d'autres circuits, les informations entre comités.
- [113] Par ailleurs, dans l'interrégion grand Ouest (Brest Rennes, Nantes, Poitiers, Tours, Angers, structure UGO des CHU), les CPP ont organisé une coordination de niveau interrégional : ils se réunissent régulièrement 2 à 3 fois par an pour mettre en commun les problèmes et discuter de l'actualité des CPP.

2.3.6 Articulations ANSM et CPP : la question centrale de la place de l'évaluation scientifique dans l'éthique et la protection des personnes

- [114] La principale mission de l'ANSM dans le processus d'autorisation des essais est pour l'heure (avant l'adoption du règlement européen) centrée sur la sécurité de l'essai du point de vue des produits ou des actes objets de la recherche.

- [115] Les CPP quant à eux étudient la sécurité du point de vue des patients et des professionnels de santé. Actuellement, les champs respectifs de l'ANSM et des CPP sont définis par les textes et ne se recoupent quasiment pas, même si l'analyse scientifique réalisée par le collège 1 des CPP puisse être parfois très (trop ?) poussée. Certaines évaluations sont en effet parfois considérées comme faisant doublon, générant une perte de temps et pouvant mettre en difficulté lorsque les deux avis ne sont pas superposables. Certains comités considèrent cependant que cela permet un « deuxième filet » de protection des patients, l'analyse à partir du point de vue du patient révélant des risques que l'ANSM ne peut pas toujours relever. Les regards sont différents et complémentaires.
- [116] Cette part d'évaluation scientifique par les CPP, en lien avec l'éthique, est un point crucial. Le projet de règlement européen distingue en effet (voir supra 1.2.3.1) :
- l'évaluation « scientifique », qui relève majoritairement de ce qui est appelé la « partie 1 », pilotée par l'Etat membre rapporteur et à laquelle contribuent les autorités compétentes, donc l'ANSM lorsque la recherche concerne la France ;
 - l'évaluation « éthique », qui entre dans le cadre de la « partie 2 » et relève du niveau national, pour finaliser l'avis conduisant à l'autorisation de l'essai. C'est sur cette partie qu'interviendront les CPP, bien que le projet actuel de règlement laisse les Etats membres gérer la répartition des tâches entre autorité compétente et comités d'éthique, imposant seulement des contraintes de délais pour délivrer les autorisations nationales.
- [117] Ainsi, le projet de règlement, dans la dernière version connue de la mission, envisage de confier aux autorités compétentes (l'ANSM en France) l'évaluation de la méthodologie et de la pertinence scientifique. Dès lors, la mission doit envisager les différents scénarios d'évolution des CPP en tenant compte de ces perspectives, en particulier au regard de la répartition ANSM-CPP : **les CPP peuvent-ils se limiter aux seuls aspects « strictement éthiques », à savoir les questions relatives au consentement, à la qualité et à la lisibilité de l'information ?**
- [118] Selon tous les membres de CPP rencontrés et une grande majorité des autres interlocuteurs de la mission, **éthique et scientifique sont indissociables**. Le rapport IGAS de 2005 soulignait le besoin de pluridisciplinarité, et les entretiens de Giens ont déjà débattu de cette question à plusieurs reprises, notamment en 2004 et 2005.
- [119] Les CPP formulent un avis sur l'acceptabilité du protocole d'un point de vue éthique : pour y parvenir, il est impératif qu'ils étudient la faisabilité, les modalités de suivi du patient et des paramètres de l'étude, et surtout **les contraintes cliniques pour le patient**.
- [120] Le CPP vérifie que les objectifs de la recherche permettent de faire progresser, d'améliorer la prise en charge des patients, et apprécie si les moyens mis en œuvre sont suffisants et proportionnés à ces objectifs. Même si le travail est réalisé par chaque collège en amont de la séance, **c'est le débat collégial et pluridisciplinaire sur la base de leurs deux rapports** qui permet de formuler un avis étayé et pertinent. Un tel avis éthique se place du point de vue de l'humain et de la **proportionnalité des contraintes** qui lui sont imposées au regard des bénéfices à en attendre pour lui et pour la collectivité. L'un des atouts des CPP à préserver est d'être **composés de deux collèges, permettant une richesse des idées et des analyses croisées**. Les « blouses blanches » et les juristes et usagers ont des regards qui doivent se croiser pour parvenir à évaluer l'impact de la recherche sur la protection des personnes qui s'y prêtent.

- [121] Par exemple, certains formulaires d'information et de consentement comportent plusieurs pages d'effets indésirables possibles placés sur le même plan (protection juridique du promoteur) et sont soumis à des patients qui ne seront pas forcément en mesure de les comprendre. Ils ne sauront donc pas reconnaître les signes de certains effets indésirables alors même que cette reconnaissance peut influencer considérablement tant l'évolution de l'état de santé du patient, pouvant aller jusqu'à la perte de chance totalement inacceptable d'un point de vue éthique, que les résultats mêmes de la recherche. Pour qu'un CPP puisse repérer ce type de problématique, il faut qu'il ait une **lecture scientifique propre**, qui ne peut se superposer, même si l'ANSM étudie à l'avenir la méthodologie et la pertinence scientifique, à celle de l'Agence.
- [122] Un autre exemple peut être donné à propos d'un protocole de transplantation cœur-poumon, qui prévoit des critères d'inclusion de patients pouvant poser des problèmes d'éthique lorsque ces critères conduisent à privilégier certains patients par rapport à la liste d'attente des greffes : si le comité ne regarde pas les critères d'inclusion, ou n'en comprend pas toutes les finesses et implications, il ne peut pas juger si l'essai est éthique ou pas, alors même que notice d'information peut être parfaite.
- [123] De plus, il arrive semble-t-il fréquemment qu'il y ait des problèmes de concordance entre la note d'information et le protocole, **qui ne peuvent être corrigés que si l'évaluation éthique est étroitement liée à une analyse scientifique**. L'analyse de la méthodologie est importante pour ne pas soumettre les patients à des examens inutiles, ou pour éviter par exemple des études inutiles par mauvais calcul de la taille de la population d'étude. Celle de la pertinence scientifique par le CPP est essentielle, et se justifie à tout le moins parce qu'il n'est pas éthique de soumettre des personnes à des études non pertinentes scientifiquement. Ces compétences n'existent pas aujourd'hui à l'ANSM, et même si le Règlement européen lui impose de s'en doter, **les CPP ne pourront évaluer l'éthique sans avoir réalisé une évaluation scientifique à minima**.

2.3.7 La CNIL et le CCTIRS : une place évolutive qui influe sur les délais

- [124] La loi du 6 janvier 1978, modifiée par la loi CMU de 1999 et les lois bioéthique de 1994 et 2004¹⁹, régit les traitements de données à caractère personnel ayant pour finalité les recherches dans le domaine de la santé, ainsi que les traitements de données de santé à des fins d'évaluation ou d'analyse des pratiques ou activités de soins et de prévention. Ces traitements doivent être autorisés par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).
- [125] La loi de bioéthique du 1 juillet 1994 a créé (Chapitre IX) le Comité consultatif pour le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé ou CCTIRS. Son rôle est d'éclairer la CNIL sur la justification du traitement de données à caractère personnel dans un but de recherche. Il est chargé de l'examen de toutes les recherches utilisant des données à caractère personnel dans le domaine de la santé en France. Le CCTIRS est national et est composé de 15 membres, dont son Président, médecins et scientifiques compétents dans les domaines de la santé, l'épidémiologie, de la génétique et de la biostatistique, nommés par arrêté conjoint du ministre chargé de la recherche et du ministre chargé de la santé. Il doit être renouvelé en novembre 2014.
- [126] Le CCTIRS examine 960 nouveaux dossiers par an. Il formule une réserve sur 10% des dossiers, qui sont alors revus à la session suivante (une session par mois). Les modifications substantielles ne repassent pas en comité (environ 80 par mois).

¹⁹ Loi de bioéthique du 1 juillet 1994 relative au traitement de données nominative ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé ; Loi 99-641 portant création d'une couverture maladie universelle ; Loi de bioéthique du 6 août 2004

- [127] Il est placé auprès de la Direction générale pour la recherche et l'innovation (DGR) du ministère de la recherche, qui reste l'autorité compétente pour les recherches sur échantillons biologiques humains. Il est donc financé sur un budget recherche pour un montant annuel d'un peu plus de 110 000€. Les experts sont indemnisés à hauteur de 170 € par mois (pour le traitement de 8 dossiers maximum par expert et par mois, pas de recours à expert externe), la Président recevant 280€ par mois²⁰.
- [128] Selon son Président actuel, le CCTIRS formule des avis scientifiques sur la méthodologie de la recherche et la pertinence des données au regard de la finalité de leur traitement, ainsi que sur la nécessité de collecter les données médicales individuelles prévues et l'acceptabilité des exigences scientifiques qui y sont attachées. En revanche, compte tenu de sa taille restreinte, du délai limité en théorie à un mois dont il dispose, il ne doit pas se prononcer sur la pertinence scientifique de la recherche. Il rend un avis à la CNIL attestant que le protocole vise à améliorer les connaissances et la santé publique.
- [129] En fonction de cet avis, la CNIL se prononce sur la nécessité de déroger au secret professionnel entourant les données de santé à caractère personnel et autorise ou non le traitement proposé. Cette procédure vise la protection de l'individu principalement vis-à-vis du risque de divulgation d'informations concernant sa santé, qui sont considérées comme des données sensibles au même titre que les données touchant les origines raciales ou ethniques, les opinions philosophiques, politiques, syndicales, religieuses, ou la vie sexuelle des personnes, ainsi que mentionné dans l'article 8 de la loi²¹.
- [130] La CNIL dispose d'un délai de 2 mois renouvelable une fois, après avis du CCTIRS qui lui dispose d'un mois. On constate donc que, même si le CCTIRS affirme que son délai est tenu pour 90 % des dossiers, la CNIL avoue que ses moyens limités ne lui permettent pas de tenir des commissions en nombre suffisant : dès lors, le passage CCTIRS-CNIL constitue un très important facteur limitant dans les délais qui représentent, comme développé supra, des enjeux cruciaux pour l'attractivité.
- [131] Aussi, en 2006 une procédure homologuée par la CNIL, appelée « MR-001 », a été mise en place afin de simplifier le travail des porteurs de projets en leur évitant une soumission à de multiples comités. Elle concerne les recherches biomédicales relevant des dispositions des articles L.1121-1 et suivants du code de la santé publique et qui doivent être obligatoirement soumises à un CPP, soit globalement les recherches relevant de la catégorie 1 de la loi Jardé. Pour ces essais, les organismes s'engagent auprès de la CNIL à une conformité à la méthodologie de référence MR-001. Un engagement suffit par organisme pour toutes ses recherches, la CNIL effectuant ensuite des contrôles aléatoires.
- [132] Dès lors, des questions de frontières se posent afin de délimiter le champ d'intervention de la CNIL et du CCTIRS, les recherches entrant dans le champ de la procédure MR-001 faisant l'économie du délai « CCTIRS+CNIL » (minimum 3 mois, mais pouvant être plus long). La CNIL a indiqué à la mission que le délai moyen de délivrance des autorisations était aujourd'hui de **47 jours**, en diminution depuis 2 à 3 ans. La CNIL a en effet renforcé ses moyens sur son pôle santé et mène des réflexions sur les outils permettant de réduire les délais, à l'exemple de la procédure MR-001.

²⁰ Selon les chiffres donnés à la mission par le secrétariat du CCTIRS, le budget se décompose de la façon suivante pour l'année 2012 :

- missions concernant 5 personnes : 4 825 €
- indemnités pour 15 personnes : 40 450 € (le président du Comité perçoit une indemnité supérieure)
- salaires des 2 personnes et demi affectées au secrétariat du Comité (1 demi-poste d'attachée d'administration et 2 secrétaires : 67 800 € (environ)

²¹ BONAÏTI-PELLIE C. et al. « Traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé : nul n'est censé ignorer la loi » - Médecine et Sciences n°1 janvier 2009 ; 25 : 93-7

[133] Un certain nombre de recherches sont exclues de la procédure MR-001 :

- celles qui prévoient un traitement de données faisant apparaître l'identité complète ;
- les recherches en génétique ayant pour objectif l'identification des personnes et celles dont l'objectif principal est l'étude des comportements ;
- les recherches relevant des soins courants ou à « risque minime » telles que définies dans la loi Jardé, encore appelées « essais cliniques de faible intervention » dans le projet de RE ;
- les recherches non interventionnelles ou observationnelles, qui constitue l'essentiel des dossiers actuellement examinés par le CCTIRS.

[134] S'agissant des recherches en soins courants (catégorie 2 Jardé) : si elle est monocentrique, une simple déclaration sur le site de la CNIL suffit, un récépissé étant adressé au promoteur dans les 48h (temps nécessaire à la vérification que le traitement relève bien du régime de la déclaration et non de l'autorisation). Si l'essai est multicentrique, il rentre dans le champ d'application du chapitre 9, l'avis du CCTIRS et l'autorisation CNIL étant requis. Un projet en cours, quasiment finalisé, vise à étendre la MR001 aux recherches en soins courants : c'est effectivement un souhait de la CNIL d'avoir recours autant que possible à ce type de procédures, mais la publication est rendue impossible par l'insécurité juridique créée par l'attente des textes d'application de loi Jardé.

[135] La qualification de la recherche est proposée par le promoteur. Lorsque la recherche ne relève pas clairement d'une catégorie (prélèvements sanguins supplémentaires par rapport à une prise en charge habituelle par exemple), le bénéfice de la procédure MR-001 (que certains désignent sous le terme de « fast track ») encourage à qualifier la recherche d'interventionnelle. Mais le critère du coût peut également influencer dans le sens d'une proposition de qualification en soins courants, car les produits de l'essai (médicaments ou dispositifs médicaux principalement) ne doivent alors pas être fournis gratuitement par le promoteur²². L'ANSM et le CPP en charge du dossier approuvent ou non la qualification proposée, échangeant entre eux en cas de désaccord avec la qualification proposée.

2.3.8 Recherches non interventionnelles : un nouveau champ pour les CPP

2.3.8.1 Transfert CCCTIRS-CPP : les interrogations de la CNIL

[136] La loi Jardé prévoit que tous les projets de recherche, y compris ceux relevant de la catégorie 3 « non interventionnelles », qui étaient auparavant soumis au CCTIRS, soient examinés par les CPP. Cette mesure vise principalement à répondre aux exigences du groupe de Vancouver de soumission des protocoles à un comité d'éthique pour toute publication dans une revue internationale à comité de lecture. Elle correspondrait également au souhait de nombre de chercheurs de disposer d'un véritable « guichet unique » de dépôt de leurs protocoles, afin de simplifier les procédures et accélérer le démarrage des inclusions.

[137] Ainsi, l'instance consultative pour la CNIL devrait devenir le réseau des CPP dès adoption des textes d'application. La CNIL a exprimé à la mission son scepticisme quant à la mise en œuvre d'un tel transfert, estimant que la loi Jardé devrait la priver d'un comité consultatif unique, qui a aujourd'hui l'expertise nécessaire et connaît suffisamment ses exigences pour lui permettre un examen a minima ensuite en vue de délivrer son autorisation. Elle s'inquiète de l'hétérogénéité des CPP et considère qu'ils ne pourront assurer la même mission avant une longue période de formation et d'adaptation, les 39 comités devant par ailleurs s'enrichir à tout le moins d'épidémiologistes et d'experts en protection des données.

²² La fourniture gratuite par le promoteur des médicaments de l'essai est prévue depuis la loi Huriet pour les essais interventionnels (seuls concernés initialement par cette loi)

- [138] La perspective de définition d'une méthodologie standard pour les recherches non interventionnelles serait une voie intéressante mais la CNIL, qui doit en prendre l'initiative, a étudié la question et considère qu'il faudra non pas une mais plusieurs MR-00X, complexes à définir, pour permettre une procédure accélérée pour tous les types de recherches concernés. Il importe de signaler que la loi Jardé ne prévoit pas la suppression du CCTIRS, l'article 9 laissant à la CNIL la possibilité de le saisir pour avis « *dans le cadre de ses missions définies à l'article 54 de la loi no 78-17 du 6 janvier 1978* »²³.
- [139] L'actuel projet de décret prévoit une redistribution des dossiers entre CCTIRS et CNIL. Ainsi, les études sur données déjà collectées resteraient soumises au CCTIRS. L'objectif de guichet unique pour les chercheurs risque donc d'être difficilement atteint, d'autant *que certains projets pourraient avoir à suivre un véritable parcours du combattant lorsque la CNIL estimera nécessaire* de saisir la CCTIRS après que le CPP ait donné son avis. De plus, l'article 9 serait incompatible avec certaines dispositions de la loi de 78 (article 53 et suivants). La CNIL a récemment appelé l'attention de la ministre de la santé sur ces différents sujets d'inquiétude (courrier en annexe 4).

2.3.8.2 Les CPP dans l'expectative

- [140] Du côté des CPP, ceux que la mission a rencontrés ont exprimé une réelle inquiétude face à leur méconnaissance de ce type de dossiers, aux besoins en ressources complémentaires et à la charge de travail supplémentaire que cela représentera :
- A minima, les 960 dossiers annuels actuellement traités par le CCTIRS leur reviendront, ce qui représente, dans l'hypothèse d'une répartition homogène entre les actuels 39 CPP, 25 dossiers nouveaux par an, soit 2 à 3 dossiers supplémentaires par séance, auxquels s'ajoutent les modifications substantielles. Rappelons que le rapport IGAS de 2005 recommandait l'examen de 5 nouveaux dossiers par séance : le transfert des études observationnelles aux CPP représentera ainsi une augmentation de 40 à 50 % de la charge de travail pour chaque CPP, au moins durant les premiers temps de mise en œuvre²⁴ ;
 - Les études post-AMM (phases IV) demandées par les instances, au moins en matière de médicaments (ANSM, Commission de la transparence, nouvelle commission médico-économique CEESP, comité économique des produits de santé CEPS), devraient augmenter dans les prochaines années. Il importe de signaler en particulier la montée en charge des études post AMM dites PASS (Post-Authorisation Safety Study) demandées et conçues au niveau européen (European medicinal Agency EMA).
- [141] Par ailleurs, il importe de noter que la loi Jardé impose la soumission à l'avis d'un CPP de toutes les recherches non interventionnelles, ce qui peut aller bien au-delà du champ actuellement couvert par le CTIRS. Or :
- La majorité des recherches observationnelles comporte des questionnaires, qui peuvent avoir un impact et modifier la prise en charge des patients inclus. C'est un point qui fait débat en particulier dans le champ de la psychiatrie. Pour autant, il serait inconcevable que l'utilisation d'un questionnaire rende systématiquement la recherche interventionnelle ;
 - Les thèses (environ la moitié des 8000 étudiants en médecine, dentaire, pharmacie chaque année concernés) et mémoires de DEA constituent souvent des « recherches sur la personne humaine » mais ne sont actuellement soumis ni aux CPP ni au CCTIRS (certaines confusions peuvent d'ailleurs être opérées entre données anonymes et données anonymisées, les promoteurs pensant pouvoir éviter le passage par la CNIL) ;

²³ La CNIL a signalé à cet égard l'incompatibilité de cet article 9 avec la loi de 78 qui, elle, n'a pas été modifiée.

²⁴ On peut imaginer que l'examen des protocoles d'études observationnelles demandera à terme moins de temps que celui des recherches de catégories 1 et 2, mais il faudra un temps de formation et d'adaptation important durant lequel la charge de travail risque au contraire d'être supérieure selon des interlocuteurs de la mission.

- Des comités d'éthique locaux ont souvent été constitués dans les CHU avant la loi Jardé, majoritairement pour répondre aux exigences du groupe de Vancouver sus-cité. Les projets de thèses, mémoires et enquêtes diverses leur sont parfois soumis ce qui introduit une nouvelle source d'hétérogénéité ;
- Les études rétrospectives ne sont pas pour l'heure soumises au CCTIRS : les experts de la loi Jardé estiment que la loi ne concerne que les recherches prospectives, considérant que lorsque les données existent la recherche n'implique pas la personne humaine. Ils estiment que le CCTIRS se recentrera sur cette mission, ce qui sera discuté plus loin à la lumière du récent rapport sur l'accès aux bases de données ;
- Huit Programmes nationaux de recherche (PHRC, PHRI, PREPS, PRME, etc.²⁵), dont certains sont très récents, ainsi que des recherches non médicales de type « STAPS » (sciences et techniques des activités physiques et sportives) vont ouvrir également la voie à de nouvelles demandes.

[142] Les CPP vont ainsi devoir se mobiliser, d'une part pour renforcer et diversifier leurs ressources, d'autre part pour se former à ces nouveaux domaines, enfin pour respecter des délais compatibles avec les exigences d'attractivité, de disponibilité des financements, de programmation et d'organisations afin d'éviter que les projets ne soient abandonnés ou que les équipes françaises en soient exclues.

[143] En tout état de cause, il importera que les textes d'application clarifient les types de recherches entrant dans la troisième catégorie de la loi Jardé qui devront être soumises aux CPP : il est en effet prévisible que si toutes les recherches citées ci-dessus devaient recevoir un avis de CPP avant leur mise en œuvre, les CPP seraient rapidement embolés. Or, la compatibilité de l'exclusion réglementaire de certaines d'entre elles avec la définition qui en est donnée dans la loi est un des obstacles à la finalisation des textes d'application.

2.3.8.3 Le rapport de l'IGAS Pierre-Louis BRAS, avec la contribution d'André LOTH : les nouveaux enjeux de l'accès aux données de santé

[144] Un récent rapport²⁶ analyse les perspectives ouvertes par l'accès aux bases de données, dont certaines, en particulier celles du SNIIR-AM et du PMSI²⁷, sont d'une richesse telle qu'elles bouleversent radicalement les modalités de conduite des études non interventionnelles. La mise en œuvre de nouvelles cohortes (CONSTANCES, ELFE, etc.), est rendue possible par l'amélioration des systèmes d'information et devrait permettre la réalisation de nombreuses études intra-cohorte, mais pose également de nouvelles interrogations en termes de protection des données, des patients inclus, de proportionnalité des objectifs aux risques éventuels, de finalité d'intérêt général, etc.

²⁵ Voir circulaire 18 mars 2013 : Programme hospitalier de recherche clinique national PHRC-N - Programme hospitalier de recherche clinique inter régional PHRC-I - Programme de recherche médico-économique PRME4 - Programme de recherche sur la performance du système des soins PREPS - Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale PHRI - Programme hospitalier de recherche clinique national en cancérologie PHRC-K - Programme de recherche médico-économique en cancérologie PRME-K - Programme de recherche translationnelle en cancérologie PRT-K

²⁶ BRAS Pierre-Louis, LOTH André « Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé » - Septembre 2013- <http://www.drees.sante.gouv.fr/rapport-sur-la-gouvernance-et-l-utilisation-des-donnees-de-11202.html>

²⁷ Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie et Programme de médicalisation des systèmes d'information

- [145] Les objectifs de simplification poursuivis par la loi Jardé apparaissent de fait se heurter à ces évolutions, qui imposent de plus parfois un avis de l'Institut des données de santé (IDS), ou encore du Conseil national d'information statistique (CNIS, loi de 51 pour les données statistiques). Certaines cohortes comportant une collection biologique doivent ainsi actuellement passer par un minimum de cinq guichets. Face à ces nouveaux enjeux, ce rapport recommande de renforcer le CCTIRS, en le dotant de compétences et de moyens sensiblement élargis. Il estime nécessaire de doter le CCTIRS d'experts plus nombreux, issus du public comme du privé, aux compétences plus étendues, incluant non seulement l'épidémiologie mais également l'économie et les sciences sociales, etc. Ils envisagent de rendre les procédures plus efficaces, notamment avec l'idée d'un traitement de type « fast track » pour les études commandées par la puissance publique ou pour certains types d'études standard. Ils estiment de plus indispensable de préserver, voire de renforcer une relation étroite avec la CNIL, laquelle suggérerait d'intégrer des membres dans le CCTIRS pour n'avoir ensuite qu'un avis unique.

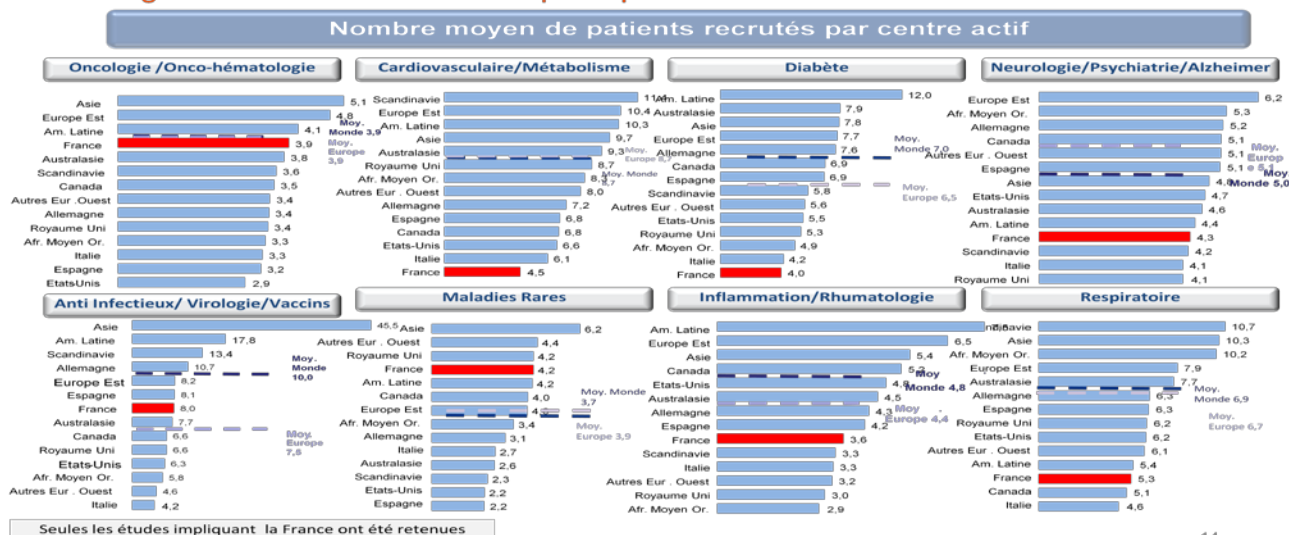
2.4 L'attractivité : quels enjeux ?

2.4.1 Les données récentes d'évolution de la mise en œuvre d'essais en France

- [146] Selon l'institut IMS Health, on note actuellement *"un emballement du pipeline des laboratoires"*. Les traitements en oncologie, ceux du diabète et les anti-inflammatoires contre l'arthrite rhumatoïde devraient enregistrer la plus forte croissance dans le monde. Pourtant l'Europe s'inquiète d'une diminution du nombre d'essais lancés sur son territoire. Les pays de l'Est qui avaient capté une partie des développements il y a quelques années, apparaissent aujourd'hui dépassés par les Etats-Unis et de plus en plus par les pays d'Asie et d'Amérique latine. La compétition ne s'exerce plus vraiment entre pays européens mais bien avec les autres continents.
- [147] *"Les essais cliniques sont essentiels pour le développement de nouveaux médicaments. Cependant, entre 2007 et 2011, le nombre d'essais lancés en Europe a chuté de 25 %. La directive en vigueur s'est attirée de nombreuses critiques, notamment d'avoir augmenté la bureaucratie"*, a déclaré le rapporteur Glenis Willmott pour soutenir l'adoption d'un règlement européen.
- [148] Même si le chiffre de -25% doit être nuancé par l'évolution vers des études multicentriques, il est clair que l'Europe, et plus singulièrement la France, subit une concurrence de plus en plus dure pour répondre aux exigences des firmes industrielles. Le LEEM a ainsi indiqué à la mission que de plus en plus, le développement des nouveaux médicaments est piloté par les maisons-mères qui, selon les objectifs et contraintes qui leur sont propres, ont recours aux filiales nationales ou à des appels d'offres pour confier à des CROs (Contract Research Organization), internationales ou nationales, la mission de piloter tout ou partie de la mise en œuvre des essais cliniques.
- [149] Les CROs soumettent en France si elles sont saisies (17 % de sous-traitance globale, certaines ne siègent pas en France du tout). Le choix des pays où seront réalisés ces essais se fera selon des critères certes de compétence des équipes, mais également de facilité et de délais d'obtention des différents avis et autorisations nécessaires. Si les circuits sont trop compliqués et/ou que les délais entre l'envoi du dossier par la maison-mère à la firme française ou à la CRO et les premières inclusions sont trop longs, l'essai ne se fera pas en France.
- [150] Or, comme le formule le rapport des services du Premier ministre sur le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) - Comité stratégique de filière Industries et technologies de santé (CSF) : *« Les études cliniques sont nécessaires à l'évaluation de nouvelles solutions thérapeutiques. Elles participent à la formation des investigateurs, à l'amélioration de la qualité des soins, et ont un impact positif sur la notoriété de la recherche publique et privée. Leurs réalisations sont confrontées à une concurrence mondiale de plus en plus vive, en particulier pour les études précédant l'Autorisation de Mise sur le Marché ou le marquage CE »*.

- [151] Selon ce rapport, le nombre d'essais cliniques sur les médicaments (environ 900 demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les médicaments en France²⁸ par an), académiques (30 %) et industriels (70 %), a baissé de 13 % en France entre 2007 et 2011. La diminution a été plus marquée pour les essais industriels (-21 %) que pour les essais académiques (-11 %). Elle s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de recherches biomédicales dans le domaine des dispositifs médicaux (341 en 2011 versus 214 en 2007) en raison d'un renforcement de l'évaluation clinique avant mise sur le marché.
- [152] Les industries françaises du médicament, sous l'égide du LEEM, suivent de près l'évolution de l'attractivité de notre pays et participent depuis plusieurs années à une enquête permettant de mettre en évidence plusieurs paramètres importants. Il ressort de cette enquête que seules 43 % des études du plan de développement des firmes internationales sont proposées à la France, et 33 % du total du potentiel d'études sont effectivement réalisées en France.
- [153] Cette enquête confirme l'excellence reconnue de la France dans certaines aires thérapeutiques, à commencer par le cancer et les maladies rares. Notre pays est en revanche peu impliqué dans les domaines cardio-vasculaire/métabolisme, la neuro/psychiatrie (malgré le plan Alzheimer) et dans le diabète.

**Nombre moyen de patients recrutés par centre actif :
hétérogénéité entre les aires thérapeutiques**



14

Source : LEEM – Enquête attractivité 2012

- [154] Un message important des industriels et de nombreux interlocuteurs de la mission est qu'il faut impérativement garder l'avance de la France dans le cancer et les maladies rares. **De fait, notre pays apparaît très bien placé dans les domaines où la structuration soins-recherche est bonne, avec des centres visibles et reconnus à international**, comme c'est le cas aujourd'hui en cancérologie. Les maladies rares bénéficient d'une structuration autour de centres référence, de centres de compétence, avec un système économique adapté. C'est plus difficile dans les domaines qui ne sont pas centrés sur l'hôpital, ou lorsque le maillage en réseaux n'est pas bon. Par exemple, réaliser des essais sur des diabétiques naïfs en médecine générale de ville s'avère complexe en raison d'un maillage de l'offre de soins peu structurée autour de cette pathologie.

²⁸ Bilan d'activité ANSM 2012 Essais cliniques de médicaments (hors thérapie cellulaire et thérapie génique)

2.4.2 Les délais conditionnant l'attractivité ne reposent pas principalement sur les CPP

[155] L'enquête LEEM informe sur les délais moyens observés par l'ANSM et les CPP pour les protocoles d'essais cliniques interventionnels sur les médicaments :

- Pour l'ANSM, le délai médian a été de 49 jours en 2012. Il a diminué entre 2010 et 2012, mais la réorganisation de l'ANSM a généré un certain retard ;
- Pour les CPP, le délai médian se situe autour de 50 jours, en augmentation de 6 % entre 2010 et 2012 (55 jours).

Schéma 5 : Enquête LEEM sur les délais CPP (essais interventionnels médicaments)



Source : LEEM – Enquête attractivité 2012

[156] Le rapport CSIS-CSF insiste toutefois sur **la place des contrats** dans les délais de mise en œuvre des études cliniques à promotion industrielle à l'hôpital, qui se sont réduits de 2006 à 2010 mais ont atteint un palier depuis 2010 (délais médian entre la soumission et la signature du premier contrat hospitalier de 111 jours). « Ils constituent un handicap concurrentiel vis-à-vis d'autres pays européens comme le Royaume-Uni et de l'Amérique du Nord. La multiplicité et la diversité actuelle des contrats, les situations de blocages observées et les délais qui en découlent font de ce point le principal obstacle à la réalisation d'études cliniques industrielles en France, alors qu'il conviendrait d'augmenter la part des essais cliniques industriels pour le médicament proposés à la France de 1/3 à 2/3. »

[157] **Ce paramètre extrêmement important, ainsi que les délais d'inclusion des patients ont été identifiés comme des facteurs majeurs d'allongement des délais, faisant l'objet d'une priorité dans le CSF (voir infra, chapitre 3.5).**

2.4.3 Au-delà des grands enjeux énoncés, pourquoi améliorer l'attractivité de la France en matière de recherche clinique, industrielle et institutionnelle, est essentiel

[158] Pour de multiples raisons :

- C'est important pour les patients : les essais cliniques représentent le premier accès aux médicaments dans des domaines où les besoins thérapeutiques ne sont pas ou insuffisamment couverts (orphelins, maladies génétiques, oncologie, etc.) ;
- La rigueur des protocoles, dans toutes les phases du développement, participe au développement de la qualité des soins : ce qui est mis en place dans un protocole d'essai clinique participe à augmenter la qualité du soin (bénéfices de morbi-mortalité attestés par des publications²⁹) ;
- L'impact en termes de notoriété de la recherche française, publique comme privée, à l'international est important ;
- Les nouvelles techniques, en particulier celles utilisant des dispositifs médicaux innovants, se développent et peuvent être maîtrisées grâce aux essais réalisés en France : tant l'appropriation de nouveaux cathéters que l'utilisation de la plateforme de biologie moléculaire mise en place par l'Institut national du cancer nécessitent un apprentissage dont bénéficient les équipes participant à l'étude ;
- Les données de transposabilité exigées dans les dossiers de demandes d'AMM sont plus aisées à formuler et valoriser lorsque les essais ont été conduits en France ;
- L'impact économique est également non négligeable, objectivé par des publications³⁰ ;
- L'impact en termes d'emplois n'est pas facile à évaluer précisément mais l'activité des CROs françaises, l'emploi des TEC et des ARC (techniciens et attachés de recherche clinique) dépend étroitement de l'attractivité du pays pour les recherches cliniques.

[159] Des enjeux particuliers concernent la pédiatrie et la gériatrie : la France a été à l'origine du règlement pédiatrique européen³¹ et bénéficie d'une notoriété importante dans ce domaine, qu'il faut préserver. Il est également important de se positionner dans le domaine de la gériatrie, qui devrait se développer dans les prochaines années.

[160] De même, les équipes françaises sont reconnues pour la réalisation des phases 1, ainsi que dans le cancer. La qualité des soins en cancérologie, le lien de plus en plus étroit entre recherche et soins (recherche translationnelle), le plan cancer qui a notamment permis la disponibilité de plateaux techniques bien équipés, ont construit une notoriété internationale très forte des cancérologues français.

²⁹ Par exemple : DJULBEGOVIC B. et al. « *New treatments compared to established treatments in randomized trials (Review)* » The Cochrane Collaboration 2012. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. Ou DJULBEGOVIC B. et al. « *New Cancer Treatment Successes Identified in Phase 3 Randomized Controlled Trials Conducted by the National Cancer Institute-Sponsored Cooperative Oncology Groups, 1955 to 2006* » Arch Intern Med. 2008;168(6):632-642

³⁰ Par exemple : FAGNANI Francis « *L'investissement industriel en recherche clinique à l'hôpital : une estimation pour la France en 2010* » Thérapie 2012 Mars-Avril; 67 (2): 89-96

³¹ Le Règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique a été initié par la France, avec pour objectifs de faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique, d'assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique, et d'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

[161] La recherche clinique industrielle est aujourd'hui totalement mondiale : les protocoles sont conçus par les maisons-mères, qui décident de l'implantation dans les pays du monde. En France, il faut répondre à des enjeux de faisabilité, le choix des pays se faisant aussi sur les conditions administratives de mise en œuvre des essais. **Tout l'enjeu est de montrer que notre pays est attractif sur les conditions de réalisation mais aussi administratives des essais.**

[162] Avec le Règlement européen, les délais vont être encore plus courts. Le dépôt commun sur le portail européen risque de diminuer encore la visibilité pour les filiales nationales, qui ne verront pas forcément passer les projets.

[163] Ainsi, les objectifs assignés à la mission recouvrent des enjeux majeurs, allant bien au-delà du simple redimensionnement des CPP après la loi Jardé, et devant concilier des injonctions paradoxales : réduction des délais alors que la charge de travail des CPP s'alourdit, gestion des conflits d'intérêts, bénévolat et maintien de la motivation des équipes, Règlement Européen en attente. La complexité croissante des organisations, l'internationalisation, la conciliation des exigences de qualité, de sécurité, de transparence, d'objectivité et de compétitivité rendent nécessaire d'envisager, comme l'avait également fait le rapport IGAS de 2005, plusieurs scénarios.

[164] Nécessairement différents de ceux de 2005 compte tenu des évolutions importantes décrites dans les deux premières parties du présent rapport, ces scénarios doivent être envisagés comme des options globales, chacun constituant un « puzzle » dont le retrait d'une pièce importante détruirait toute cohérence à l'édifice.

3 LES PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS DE LA MISSION : PLUSIEURS OPTIONS ETUDIEES, DEUX SCENARIOS COMPLEMENTAIRES RETENUS, FONDES SUR UNE EXIGENCE COMMUNE INCONTOURNABLE

3.1 Le socle commun à toute proposition : l'exigence absolue et urgente d'un portail commun à toutes les instances du parcours d'un protocole

[165] Le rapport de 2005 recommandait l'organisation d'un dispositif d'échanges d'informations sécurisées entre les CPP et les autorités compétentes et le renforcement des équipements informatiques des CPP. Depuis, les systèmes d'information ont évolué, les circuits de circulation des dossiers n'ont pas été simplifiés, bien au contraire, et les budgets alloués aux CPP n'ont pas été abondés pour leur permettre de se moderniser. Les modifications prévues par la loi Jardé et surtout par le projet de Règlement européen vont contraindre à agir de façon urgente : **un portail de soumission des projets au niveau européen est prévu par le projet de texte et en cours de construction. Un relais devra donc impérativement être conçu au niveau national dans les deux années de mise en œuvre prévues par le Règlement.**

[166] De fait, il est inconcevable que les enjeux décrits précédemment fassent l'objet d'une mobilisation importante au travers du CSIS-CSF, de la multiplication des programmes de recherche nationaux, d'incitations au travers du crédit impôt-recherche, de l'allocation de budgets publics et privés très importants, alors que les instances dont dépend une bonne partie de l'attractivité de la France continuent à travailler selon un mode encore très artisanal (certains parlent de « sous-artisanat » et de « conditions précaires indignes »). Un CPP a rapporté à la mission devoir parfois annuler une session lorsque la secrétaire ne parvient pas à ouvrir le CD comportant le dossier, générant ainsi un retard d'un mois. L'envoi d'une quantité de dossiers papier aux différents experts, ou la circulation par mails non sécurisés ne peut être satisfaisante ni sur le plan de la qualité, ni sur celui de l'optimisation des moyens et des délais.

[167] La CNCP a été chargée par la DGS il y a quelques temps d'une réflexion, qui n'a pas abouti car centrée sur les CPP. Des initiatives ont été prises par quelques comités isolément, sans coordination. Le CPP de Nice s'est ainsi donné pour objectif de passer au tout électronique, celui de Lyon dispose de tablettes accessibles dans le monde entier, mais les efforts ainsi déployés, qui tentent de répondre à des besoins devenus prégnants, sont coûteux en temps et en argent, pour un résultat très limité et avec des risques majeurs, notamment en termes de confidentialité.

[168] L'urgence européenne contraint ainsi à prendre des décisions que tous les acteurs appellent de leurs vœux³². Il s'agit de fait d'une réelle opportunité qu'il faut saisir pour mettre en place un portail simple mais accessible à tous les intervenants selon des règles d'accessibilité définies.

Toutes les recherches des catégories 1 et 2 Jardé, ainsi que les collections d'échantillons biologiques devant être déclarées à l'ANSM (attribution d'un numéro d'inscription dans la base européenne EudraCT pour les études sur les médicaments ou « IDRCB » pour les autres recherches), il est logique que le portail soit placé (« back-office ») à l'ANSM, par ailleurs relais des procédures européennes et du portail prévu par le projet de Règlement.

Recommandation n°1 : Mettre en œuvre en urgence, avec le soutien de l'ASIP Santé³³, le chantier de construction d'un portail commun de soumission et de traitement des dossiers de recherche sur la personne humaine, placé à l'ANSM et devant être opérationnel 2 ans après l'adoption du RE : dès 2014, dédier les budgets correspondants, formaliser le cahier des charges, décider de la place et des relations (l'urbanisation) de ce portail avec les systèmes d'information existants. Prévoir également le budget annuel nécessaire à la gestion et au fonctionnement ensuite en routine du portail.

[169] L'ANSM, en tant qu'instance destinataire des projets déposés sur le portail européen prévu par le RE, ainsi que de tous les projets qu'elle doit autoriser, **devra recevoir les moyens adéquats pour assumer la maîtrise d'ouvrage de ce portail, qui sera utile à tous les intervenants** (les CPP n'étant qu'un des maillons de la chaîne)

[170] Il ne s'agit pas de construire un nouveau système d'information mais bien un portail, pouvant être relié à des SI existants, mais qui permettra :

1) La gestion opérationnelle et le suivi des protocoles, notamment :

- La soumission à un **guichet unique réel** de toutes les demandes initiales et amendements de toutes les études nécessitant un avis ou une autorisation par une ou plusieurs instances y ayant accès (au moins : ANSM, CPP, CCTIRS, CNIL, DGRI, CNOM, promoteurs et investigateurs principaux – essais monocentriques - ou coordonnateurs – essais multicentriques -, avec accès limité aux seuls projets dont chacun est porteur/acteur) ;
- La vérification automatisée de la complétude des dossiers et de leur **recevabilité** ;
- L'attribution, éventuellement par **tirage au sort** programmé au sein du système, au CPP qui sera chargé de l'évaluation ;
- La **circulation sécurisée** des dossiers entre instances et au sein des instances entre membres ;
- La **traçabilité** du parcours suivi par chaque dossier ;
- La publication, la gestion et la mise à jour des **déclarations publiques d'intérêts** de tous les intervenants ;

³² La plupart des interlocuteurs de la mission ont évoqué cette solution comme prioritaire. Par ailleurs, l'association française des CROs, l'AFCROs, a récemment proposé 7 mesures urgentes susceptibles de repositionner la France en tête du peloton européen, dont la création d'un guichet réglementaire unique et dématérialisé pour l'approbation des essais cliniques, et celle d'un site internet unique de référencement et d'information pour faciliter le travail des investigateurs .

³³ Agence des systèmes d'information partagés de santé

- La mise à disposition et l'actualisation (voire l'évaluation périodique) d'une **liste d'experts** reconnus dans des domaines spécifiques (phases 1, cancérologie, pédiatrie, dispositifs médicaux, maladies orphelines, etc.), auxquels est fournie une feuille de route minimale pour l'expertise du dossier et un engagement à fournir son rapport selon un modèle-type et dans un délai imparti ;
- La circulation **d'informations**, l'échange rapide **de questions et de réponses** entre promoteurs et instances, l'harmonisation des pratiques avec la mise à disposition de **référentiels, dossiers-types et grilles communes, l'archivage**, etc.

2) **Le suivi et l'évaluation de l'efficacité globale** de la gestion des protocoles, avec la tenue de **statistiques claires** (nombre et types de recherches, domaines thérapeutiques, délais réels observés à chaque étape, avis défavorables et typologie des motivations, etc.) ;

3) L'articulation et l'établissement des **liens nécessaires avec le futur portail européen**, mais également, en tant que de besoin, avec la base européenne EudraCT (European Clinical Trials Database), dans le respect de la confidentialité de certaines informations.

[171] Il sera bien sûr nécessaire d'équiper tous les CPP en moyens informatiques adaptés, le dimensionnement des budgets devant tenir également compte de cette exigence.

[172] L'investissement initial, et les besoins financiers ensuite en routine pour ce portail, ont été évalués, à la demande de la mission, par l'ASIP :

Evaluation par l'ASIP, à partir des besoins fonctionnels, de l'enveloppe financière du projet de portail commun pour tous les projets de recherches sur la personne humaine soumis en France.

L'ASIP Santé confirme que les hypothèses fonctionnelles décrites dans le présent rapport ont permis de s'assurer de la faisabilité technique d'un tel projet.

Selon ses conditions de réalisation, le budget nécessaire pour une telle opération est estimé dans une fourchette budgétaire de 0,8 à 1,5 M€. Deux approches sont ainsi possibles en termes techniques, l'une à partir d'un *progiciel de Gestion Electronique de Document paramétré*, l'autre dans le cadre d'un *développement spécifique*.

La construction du portail est évaluée entre **400 et 800 k€ TTC** (un progiciel sera plus évolutif, mais aura un coût supérieur).

A cela il faut ajouter l'accompagnement assistance à maîtrise d'ouvrage qu'il est difficile d'évaluer sans connaître le contexte organisationnel et sa capacité à se mobiliser sur un temps réduit ou non. On peut avancer prudemment le chiffre de **400 k€ à 600 k€**.

Reste enfin le matériel qui dépendra de la solution retenue pour l'hébergement, environ **100 k€**.

On est donc **entre 800k€ et 1,5 M€** pour l'ensemble, à optimiser selon les hypothèses de réalisation (en particulier la durée) permettant de diminuer les coûts en mutualisant avec d'autres projets.

[173] **Si l'ANSM aura à assurer la maîtrise d'ouvrage du projet et la gestion du portail, les sources de financement devront impérativement bien sûr être réparties entre les différents acteurs, qui tous tireront bénéfice des gains d'efficience et d'attractivité liés à la mise à disposition de ce portail. Les ministères de la santé, de la recherche et du redressement productif devront également contribuer à sa construction et à son fonctionnement ensuite en routine.**

[174] Les retours sur investissement à attendre sont en toute hypothèse rapides et importants : gains d'efficience pour chaque intervenant, réduction importante des délais, transparence sur ces délais et les parcours administratifs ainsi clarifiés, contribuant à améliorer de façon sans doute très importante l'attractivité de notre pays, y compris dans les domaines où elle n'excelle pas actuellement (diabète, cardiovasculaire, maladies respiratoires, etc.), création d'emplois, accès précoces aux innovations plus importants pour les patients, etc.

- [175] Par ailleurs, le CGéFi suggère qu'un **lien devrait être établi avec le CeNGEPS**, dont la disparition est prévue en 2015. Une mission d'appui à la performance (MAP) en cours et la DGOS étudient actuellement le devenir des financements et surtout des outils et du mode de fonctionnement qui pourraient s'intégrer au projet de construction du portail. Il semble que la chronologie favorise ce rapprochement, qui permettrait une cohérence et une continuité de l'action et de la vie de ce que le Cengeps a permis de créer.

3.2 Indépendance de l'expertise et gestion des conflits d'intérêts : une autre exigence s'imposant dans tous les scénarios

- [176] La déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale³⁴, qui a fondé les grands principes éthiques liés à la recherche médicale sur des êtres humains, incluant les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes, prévoit que chaque protocole *« doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence induite »*.
- [177] Les membres des CPP sont soumis à une obligation de déclaration publique d'intérêts DPI (article L 1123-3 du CSP), publiée sur le site Internet de l'ARS de sa région. C'est au Président à chaque séance de vérifier les conflits d'intérêts.
- [178] Plusieurs éléments ont conduit les parlementaires à souhaiter que la loi Jardé renforce la régulation des conflits d'intérêts potentiels entre comités et promoteurs/équipes de recherches, en particulier en instaurant une exigence de tirage au sort du CPP chargé de chaque protocole :
- Les réflexions ayant entouré l'affaire du Médiateur®, les rapports de l'IGAS³⁵ et l'adoption de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, dont le titre premier fixe des exigences en matière de transparence des liens d'intérêt ;
 - Le fait que les CPP soient accueillis dans les hôpitaux et que les projets portés par une direction de la recherche clinique (DRC) puissent être soumis au CPP du même hôpital ;
 - Les débats sur le choix des promoteurs, qui peuvent avoir des canaux préférentiels, en particulier en désignant le coordinateur principal en fonction du CPP dont ils estiment qu'il examinera leur projet le plus rapidement, voire avec la plus grande bienveillance ;
 - L'hétérogénéité des avis des CPP dont certaines voix estiment qu'elle ne pourra s'améliorer tant que persisteront des habitudes particulières de certains promoteurs avec les CPP ;
 - La possibilité donnée aux promoteurs de solliciter des conseils en amont du dépôt de son dossier auprès du même CPP qui devra ensuite formuler un avis : le CPP est ainsi placé en position d'être juge et partie, ce que le rapport IGAS de 2005 avait déjà signalé.
- [179] Le décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique fixe des règles qui s'appliquent aux acteurs de la recherche clinique, mais leur application aux CPP n'est pas évidente :
- chaque membre doit connaître les conflits des autres : la DPI doit donc être accessible et vérifiée avant chaque séance ;
 - l'avis doit tracer la gestion des conflits : un temps doit donc être consacré au début de chaque séance pour formaliser les liens et potentiels conflits ;

³⁴ Adoptée en juin 1964, régulièrement révisée, la dernière modification étant intervenue en octobre 2013. Le texte intégral est disponible sur <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html>

³⁵ « Enquête sur le Médiateur® », janvier 2011 et « Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament », juin 2011, Dr Anne-Carole BENSADON, Etienne MARIE et Dr Aquilino MORELLE,

- l'annulation de l'avis est possible si les conflits n'ont pas été identifiés.

[180] Or, le strict respect des exigences posées s'avère particulièrement difficile pour certains membres des CPP : les pharmaciens, par exemple, sont toujours impliqués dans les recherches de l'établissement, par la préparation des médicaments pour essais ; les méthodologistes interviennent dans toutes les recherches du CHU auquel ils appartiennent. De même, les biostatisticiens ne participant pas à des recherches dans la région du CPP seraient impossibles à trouver.

[181] Les interlocuteurs de la mission souhaitent toutefois relativiser et défendre l'objectivité et l'indépendance des avis formulés par la plus grande majorité des CPP, considérant que :

- **la diversité** des membres (une quinzaine au moins présents à chaque séance), leur pluridisciplinarité, incluant des représentants des patients, des juristes, des personnes totalement extérieures aux recherches, représenterait la meilleure garantie d'impartialité. La confrontation des avis au cours des débats ferait que même si tous ont des liens, ensemble il n'y aurait pas de conflit. Chacun ayant un regard et un éclairage différent, la discussion ne saurait laisser passer des considérations personnelles ;
- **liens d'intérêts ne signifie pas systématiquement conflits**, pour autant que la situation de lien soit clairement connue des autres membres du groupe au moment de l'évaluation ;
- **le bénévolat** des membres est une valeur forte qui préserve d'une évaluation fondée sur des considérations pouvant s'éloigner de l'objet principal de la démarche, qui est la protection des patients ;
- **les CPP ont pris l'habitude de faire une DPI**, celle-ci leur ayant été imposée de longue date ;
- **la proximité relative entre équipes de recherche et membres de CPP est nécessaire** à une connaissance fine et une compréhension des différents paramètres de l'étude. Ce serait une condition d'acquisition des compétences nécessaires. Or le niveau de compétence des membres conditionne la rapidité et la qualité de traitement des dossiers.

[182] Le bon curseur doit être trouvé pour garantir la compétence et éviter les conflits réels. Il serait désastreux de rechercher des membres (qui paraissent d'ailleurs de plus en plus difficiles à recruter dans certaines régions) exempts de tout lien d'intérêts, l'expertise liée à l'expérience étant une condition de la compétence. Il faut éviter une évolution vers un choix entre conflit d'intérêts et conflit d'incompétence.

[183] La mission, considérant que le cadre juridique actuel pose des règles claires et permettant de garantir l'éviction de conflits d'intérêts, estime, afin d'éviter de faire peser des doutes sur la gestion des liens d'intérêts au sein des CPP, que trois précautions doivent être prises :

- 1) Désigner le CPP chargé de l'évaluation de chaque projet par tirage au sort comme le prévoit la loi Jardé, est un bon moyen de neutraliser les potentiels conflits d'intérêts. Il sera rendu possible par la constitution du portail, au sein duquel il pourra être mis en œuvre au moment du dépôt des dossiers initiaux (les amendements relevant du CPP ayant étudié le dossier initial). Un recours sera possible, comme le prévoit la procédure actuelle, en opérant un nouveau tirage au sort ;
- 2) Paramétrer des critères d'exclusion dans le programme de tirage au sort permettra d'exclure au moins le CPP implanté dans le CHU de l'investigateur principal/coordonateur de la recherche, ainsi que celui qui aura éventuellement apporté des conseils en amont du dépôt ;
- 3) La commission nationale (voir infra) devra définir une doctrine d'équilibre conciliant la transparence et la gestion de conflits d'intérêts réels avec la disponibilité d'une expertise indispensable.

Recommandation n°2 : Le tirage au sort exigé par la loi Jardé sera opéré au moment du dépôt, au sein du portail commun, qui sera paramétré pour exclure le CPP le plus proche ou implanté dans le CHU où se trouve l'investigateur principal (ou coordinateur) du projet. Les DPI des membres du CPP désigné seront accessibles sur le portail. Une doctrine commune devra être élaborée pour concilier au mieux expertise et maîtrise des conflits d'intérêts.

- [184] Un des premiers principes de cette doctrine pourra être que si le tirage au sort désigne un CPP dont l'un des membres est l'investigateur principal, ce dernier devra bien sûr s'exclure de tout examen du dossier.

3.3 Les différentes hypothèses que la mission ne retient pas

3.3.1 L'hypothèse principale soumise à la mission : un CPP national unique professionnalisé pour toutes les recherches sur la personne humaine

3.3.1.1 Une hypothèse soutenue par un raisonnement logique...

- [185] Plusieurs arguments plaident en faveur d'une fusion des 39 CPP existant actuellement en un comité unique, dont les membres seraient professionnalisés :

- Le projet de RE va exiger que la méthodologie et la pertinence scientifique, qui jusqu'à présent au moins en France font partie de l'évaluation réalisée par le collège 1 des CPP, soient étudiées au cours de la « partie 1 » coordonnée par l'Etat membre référent (EMR).
Dès lors, l'ANSM étant le correspondant unique de l'EMR, c'est elle qui participera pour la France à l'élaboration de cette partie 1, en parallèle de celle de la partie 2 par le comité. Ainsi, la charge de travail d'un éventuel comité unique pourrait-elle en théorie se réduire aux seuls éléments relevant aujourd'hui du collège 2 des CPP. Mais il a été démontré supra que cette évaluation, que l'on peut qualifier « d'éthique » est indissociable d'une étude scientifique plus ou moins poussée ;
- L'ANSM est une instance unique qui, outre les missions diverses qu'elle assure, autorise ou enregistre la majorité des recherches. Même si elle connaît des problèmes de délais pour certains dossiers, elle parvient à tenir globalement les délais qui lui incombent. Toutefois, pour pouvoir réaliser l'évaluation scientifique et méthodologique des projets comme le prévoit le RE, elle devra embaucher au moins une dizaine de méthodologistes (qui ne sont pas très nombreux pour l'instant sur le territoire), dont elle ne dispose pas aujourd'hui ;
- Le CCTIRS, composé de 15 personnes, parvient à traiter près de 900 dossiers par an, pour une grande partie d'entre eux dans le délai d'un mois qui lui est imparti ;
- L'hétérogénéité des évaluations par les 39 CPP est préjudiciable à l'image de la recherche française, pouvant donner, selon certains interlocuteurs de la mission, une impression d'amateurisme. Avoir recours à des professionnels œuvrant au sein d'une même structure permettrait de construire une doctrine commune et d'éviter cette hétérogénéité ;
- Une telle option permettrait d'éviter des relations de trop grande proximité, pouvant être soupçonnées de constituer des conflits d'intérêts (positifs ou négatifs) ;
- Le recrutement des membres, qui connaît des difficultés actuellement pour plusieurs CPP, pourrait être facilité, Paris étant parfois plus facilement accessible d'une ville de province que des déplacements de province à province. Les experts se sentiraient peut-être plus valorisés par leur nomination au sein d'une instance nationale. Les problèmes de quorum seraient mieux gérés ;
- La commission nationale dont la création est exigée par la loi Jardé serait fusionnée avec ce comité national, n'étant plus nécessaire d'harmoniser les CPP. De plus, le tirage au sort sera

sans objet. Toutefois, il reviendra tout de même à une instance nationale de faire un travail d'élaboration de référentiels, d'établissements de dossiers normalisés etc. (voir infra) ;

- La gestion du réseau des 39 CPP par la tutelle DGS, mais aussi aujourd'hui par la direction du Budget, représente une charge de travail très lourde, disproportionnée par rapport à la tutelle d'instances dont l'activité est beaucoup plus importante ;
- Les moyens logistiques sont actuellement dispersés, 39 CPP nécessitant autant de permanents salariés, des locaux dont les loyers vont sans doute croître du fait de l'autonomie des établissements (ainsi que peut-être des exigences de tirage au sort, les CHU trouvant peut-être moins d'intérêt à héberger les CPP³⁶), des équipements et maintenances informatiques, etc. Des économies d'échelle et des gains d'efficacité doivent être possibles.

Nota : deux pays en Europe ont opté pour un comité d'éthique national : le Portugal et la Hongrie. Malheureusement, la mission n'a pu obtenir de renseignements au travers de son enquête auprès des CAS, ces deux pays n'en disposant pas. En tout état de cause, ce sont des pays qui ne traitent pas de gros volumes, donc il est difficile d'en tirer des enseignements.

3.3.1.2 ...qui ne résiste pas à l'analyse

[186] D'autres considérations viennent contrer ces arguments et une telle centralisation/professionnalisation aurait des conséquences délétères et irréversibles tant sur la qualité que sur les délais de rendu des avis, et serait par ailleurs plus coûteuse financièrement :

- En premier lieu, une telle option avait déjà été envisagée, et rejetée, par le rapport IGAS de 2005, auquel la mission renvoie, notamment pour des raisons de coût et de principe d'implication de la société civile (pp.64+70). La plupart des points qui y étaient analysés sont encore valables aujourd'hui, même si comme cela a été développé dans le présent rapport, le paysage, loin d'avoir été simplifié, s'est considérablement complexifié depuis, rendant nécessaire de repasser en revue toutes les options, y compris en termes de coûts ;
- L'actuel budget d'un peu plus de 3M€ consacré au réseau des 39 CPP ne permettra pas, loin s'en faut, de financer un tel comité, même en effectuant les calculs les plus à minima. Il faudra en effet que la nouvelle instance, composée non plus de bénévoles participant à cette activité en-dehors de leurs obligations professionnelles, mais de professionnels qui n'en auront plus la possibilité, parvienne à traiter l'ensemble des dossiers :
 - actuellement évalués par les 39 CPP : 2950 dossiers initiaux par an, dont l'augmentation est souhaitée, c'est même l'un des principaux objectifs poursuivis par la loi Jardé, le Règlement Européen, et assigné à la présente mission ;
 - les protocoles actuellement examinés par le CCTIRS : environ 900 par an, là aussi en augmentation, comme développé en partie 2 du présent rapport ;
 - cette partie signale qu'il faut de plus sans doute ajouter au moins une partie de dossiers qui actuellement ne sont soumis à aucune instance ou à un comité d'éthique de CHU ;
 - Il importe d'ajouter la quantité importante d'amendements aux protocoles, qui comme cela a été expliqué, se sont multipliés depuis la suppression de la taxe proportionnelle aux amendements.

³⁶ Toutefois, le Contrôle général économique et financier (CGéFi) rencontré par la mission lui a indiqué envisager de fixer un loyer forfaitaire pour l'hébergement des CPP.

[187] Le calcul du poste des salaires peut ainsi être effectué :

Calcul des coûts annuels salariaux approximatifs prévisionnels d'un comité de protection des personnes national unique professionnalisé
➤ La nouvelle instance, dans l'état actuel de la loi, devra traiter un minimum de 5000 dossiers par an, dont plus de la moitié, les essais interventionnels sur les médicaments (et peu de temps après les DM et DM-DIV) devra respecter les délais exigés par le prochain Règlement Européen (en l'absence d'avis dans les délais, la recherche sera tacitement autorisée, et une réponse défavorable du comité qui n'arrivera pas à tenir les délais fera rapidement fuir tous les projets de recherche hors de France). Il sera donc nécessaire que cette instance se réunisse tous les jours pour pouvoir débattre et valider les avis de plus de 20 dossiers initiaux (5000 : 260 jours ouvrés) par séance, plus les amendements. ➤ Rappelons que le rapport IGAS 2005 recommandait un maximum de 5 dossiers initiaux par séance, ce que la présente mission maintient comme correspondant à la capacité de traiter en continu, avec toute la concentration et le temps de réflexion et de débats indispensables à la formulation d'un avis étayé, dont les auteurs assument la responsabilité ; ➤ Il en résulte que le comité unique devra constituer au minimum 4 à 5 commissions (ou sous-comités par spécialité) se réunissant tous les jours en continu, ce qui ne correspond à aucun modèle actuellement connu de la mission, la majorité des commissions nationales se réunissant au maximum toutes les semaines, et pour la plupart d'entre elles tous les mois voire moins souvent ; ➤ La composition de chaque commission devra a minima reprendre celle des actuels CPP : même si on peut imaginer réduire la charge de travail des membres de « collège 1 », sa disparition ne saurait être envisagée comme cela a été expliqué, et sa composition qualitative ne peut en conséquence être réduite ; ➤ Par ailleurs, ces membres ne peuvent passer tout leur temps en commission, ils doivent consacrer du temps à l'évaluation proprement dite des dossiers. Si l'on se place sur une hypothèse minimale de 2 jours de travail d'évaluation pour 1 jour de participation à une commission journalière, cela signifie qu'il faut recruter a minima $28 \text{ (14 titulaires et 14 suppléants)} \times 3 = 84$ membres désignés par commission $\times 5$ commissions = 210 titulaires experts professionnels permanents à temps plein + 210 suppléants. ➤ Sur la base d'un coût salarial minimal de 80 000€ annuels par professionnel titulaires, cela représentera, uniquement pour ce poste de professionnels experts titulaires permanents un montant annuel de 16 800 000€. ➤ Les suppléants remplaçant au moins les titulaires pendant leurs congés et absences, ils devront être indemnisés, pour un minimum de 200€ (charges patronales incluses) par jour de remplacement, durant au moins 40 jours de congés et RTT annuels des titulaires, soit $8000 \times 210 = 1\,680\,000€$; ➤ Il faut encore ajouter bien sûr les coûts des secrétaires permanentes : si l'on considère que les 39 permanentes actuelles des CPP subissent une charge de travail qui peut difficilement être augmentée, il est probable que le gain de la mutualisation logistique des dossiers en un lieu unique, même facilitée après la construction du portail, sera au moins partiellement compensée par l'augmentation du nombre de dossiers à traiter. De plus s'ajoutera une nouvelle charge de travail intense relative à l'organisation et au suivi des commissions journalières. Il est donc probable qu'il n'y ait pas à attendre d'économies sur ce poste, qui représente actuellement environ 1,6M€ par an ; ➤ Il importe également de compter le recours à experts extérieurs, dès lors que les membres du comité national auraient besoin d'y avoir recours. Ce poste représente actuellement un peu plus de 500 000€ par an dans les CPP et il est peu probable qu'il puisse être réduit du fait d'une centralisation nationale, quand bien même professionnalisée.

[188] **Ainsi, le passage de 39 CPP à une instance unique professionnalisée ferait bondir les moyens à allouer à cette activité des actuels 3,1M€ toutes dépenses confondues à plus de 20M€ annuels, pour le seul poste des dépenses de personnels.**

[189] Il faut bien sûr encore ajouter les coûts matériels et logistiques : informatique, maintenance, locaux en nombre suffisant pour permettre la tenue de plusieurs commissions journalières, mobilier, mais aussi déplacements des membres qui ne sauraient être tous parisiens, etc.

De plus :

- Il serait probablement illusoire de considérer que des agents professionnels recrutés au sein d'une instance nationale soient exempts de liens d'intérêts et de conflits potentiels, les experts compétents en recherche et/ou dans un domaine particulier (cancérologie par exemple) se connaissant généralement les uns les autres. Il est probable que, la nature ayant horreur du vide, des comités se créeraient un peu partout dans les CHU pour retrouver la proximité et le débat « entre pairs » : dans les pays où existe un comité d'éthique national se sont créés des comités locaux pour examiner des situations particulières ou apporter une assistance³⁷ ;
- Actuellement, tous les membres de CPP ont une profession, qui leur donne un regard propre sur la recherche, la diversité des personnes permettant la diversité des points de vue à confronter et constituant un élément de motivation. La vie professionnelle a un impact sur la vision du dossier, dont une instance nationale professionnalisée ne pourra bénéficier ;
- La connaissance du terrain permet aujourd'hui aux CPP de répondre à des questions tenant compte de contextes locaux, telles que la faisabilité de la recherche ;
- La conception et la construction concrète d'un tel projet, quand bien même les budgets nécessaires y étaient alloués, seraient très complexes, l'absence de procédures formalisées d'évaluation de l'activité des comités privant, comme cela a été montré, d'indicateurs clairs permettant de construire un projet robuste. Le délai court que laissera le Règlement européen pour sa mise en application (probablement 2 ans) sera largement insuffisant pour permettre la constitution d'une telle instance, suffisamment bien dimensionnée pour répondre dans les délais impartis d'ici deux ans ;
- Sur le plan des principes fondamentaux, rappelons que dans l'esprit de la création des CPPRB, puis des CPP, il s'agissait de comités représentant la société civile, composés de membres bénévoles et non professionnels. La discussion est ancienne sur la professionnalisation de l'éthique, de plus en plus éloignée des acteurs de terrain³⁸. La centralisation sera considérée comme un recul et, selon les membres des CPP, comme une « captation » par l'administration d'un dispositif associatif ;
- La possibilité d'un désaccord sur l'avis donné par le comité unique doit être envisagée, la possibilité de recours devant être offerte comme c'est le cas aujourd'hui : un comité bis « light » devra être prévu, ce qui relativise les éventuels bénéfices à attendre d'un comité unique ;
- Du point de vue des promoteurs, le bénéfice serait modeste, voire nul lorsque la soumission sera simplifiée par le portail, les CPP ayant déjà aujourd'hui compétence nationale (système de reconnaissance mutuelle : l'avis d'un comité est valable pour tous les centres, atout de la France particulièrement apprécié, y compris des promoteurs étrangers). Les délais ne seraient pas forcément réduits et la succession d'avis uniques élaborés par les mêmes équipes créera une jurisprudence qui risque d'être répétée et amplifiée avec le temps sur la base d'avis pas toujours bien fondés. Les garde-fous juridiques ne paraissent pas faciles à concevoir pour contrer une telle machine à créer du droit autonome pour plus de 5000 dossiers par an ;

³⁷ L'Inde dispose d'une instance unique (Institutional Ethics Committee), avec toutefois des comités d'éthique constitués par équipes de recherche. En 2011, une enquête sur les pratiques de l'hôpital public « Maharaja Yeshwant Ra » à Indore où 73 essais cliniques avaient été réalisés avec la participation de 3 300 patients, dont 1 833 enfants a révélé que 81 patients, dont 18 enfants, ont eu de graves effets indésirables et certains sont même décédés. Des militants des droits de l'homme ont signalé, d'une part, que les médecins de l'hôpital, pratiquant ces essais, faisaient également partie des comités d'éthique de leurs propres essais et, d'autre part, que les patients volontaires n'avaient pas été informés des conséquences de l'expérimentation qu'ils allaient subir (Source : CAS en Inde)

³⁸ Contrairement au Comité consultatif national d'éthique (CCNE), qui est chargé de poser un regard éthique sur les grands principes liés aux évolutions de la science ou à des enjeux de société nouveaux, les CPP doivent donner un avis sur la base de pratiques cliniques sur le terrain, avis qui a des conséquences majeures sur la conduite de chaque projet de recherche.

- Le système français des CPP est reconnu comme étant performant, fonctionnant sur la volonté de bénévoles motivés, passionnés, s'impliquant sans attendre de réelle reconnaissance (pas de valorisation en MERRI ou par le CNU) parce que le sujet est enrichissant, permettant des rencontres et des débats réguliers entre personnes d'horizons très différents. La majorité des membres actuels de CPP ont affirmé à la mission que si ces échanges n'existent plus, ils ne seront plus intéressés et en tout état de cause ne viendront pas participer aux travaux du comité national. La destruction de l'organisation actuelle, qui certes doit évoluer mais qui globalement marche, pour tenter une solution alternative complexe et au moins dix fois plus coûteuse ne serait pas acceptable.

Recommandation n°3 : L'analyse réalisée par la mission conduit à rejeter l'hypothèse d'une fusion des CPP en un comité national professionnalisé, pour des raisons tant financières que d'absence de faisabilité technique, politique, matérielle, de délais contraints et de distorsion dans l'esprit ayant fondé depuis la loi Huriet de 1988 les avis des comités de protection des personnes.

3.3.2 Les autres hypothèses pouvant être évoquées, que l'analyse conduit à écarter

3.3.2.1 Un CPP national pour les recherches interventionnelles sur les médicaments et maintien de CPP locaux pour les autres domaines.

[190] La principale contrainte qui va s'imposer très prochainement sur le champ des essais cliniques sur les médicaments est le délai qui sera extrêmement réduit par le prochain Règlement européen, assorti d'une mesure d'autorisation tacite en cas de non-réponse dans ledit délai. Mobiliser l'ensemble des CPP autour de ces objectifs alors que le futur Règlement ne concernera qu'une partie de leur activité a fait émerger, au cours de l'enquête menée par la mission, l'éventualité d'une dissociation entre :

- Les essais cliniques interventionnels sur le médicament, sur lesquels vont effectivement peser les nouvelles contraintes de délais ;
- Les essais cliniques sur les DM et les DM-DIV, qui feront également l'objet de Règlements Européens comportant des contraintes de délais, mais avec une application plus éloignée dans le temps ;
- Les autres recherches appartenant aux trois catégories Jardé, sur lesquelles ne pèseront pas ces contraintes.

[191] Historiquement, la réglementation européenne en matière de recherches sur le médicament a été motrice pour l'ensemble des recherches auxquelles, en France, les mesures ont été élargies. On pourrait cependant imaginer que, compte tenu des contraintes importantes de délais prévues par le prochain Règlement, l'organisation soit repensée pour répondre spécifiquement à cette contrainte, sans s'imposer pour toutes les recherches.

[192] Il pourrait ainsi apparaître logique de constituer un comité de protection des personnes national pour les essais cliniques sur le médicament (dont les missions pourront ensuite être élargies aux essais sur les DM et DM-DIV) placé auprès de l'ANSM, et de conserver l'évaluation par les CPP actuels des autres projets de recherches.

[193] Bien que séduisante, cette option a été toutefois très vite abandonnée par la mission, pour plusieurs raisons :

- Le nombre de dossiers à traiter (environ un millier par an) imposerait, comme dans l'option CPP unique professionnalisée ci-dessus envisagée, une professionnalisation des membres du nouveau comité, avec les inconvénients cités supra et sans garantie que les délais puissent être tenus ;
- Les coûts de fonctionnement d'une telle structure seraient conséquents, alors même que ceux aujourd'hui consacrés aux CPP ne diminueraient pas sensiblement ;
- Le recrutement des experts serait d'autant plus difficile pour ce nouveau comité que ceux qui participent aux CPP actuellement continueraient à y consacrer leur temps disponible pour cette activité ;
- Par ailleurs, les membres de CPP ont unanimement indiqué à la mission que le retrait du champ du « médicament interventionnel » enlèverait tout intérêt à la participation à un CPP : c'est sur ce champ que s'acquiert l'expertise, la compréhension du fonctionnement, des enjeux de la recherche, des nuances des différents protocoles et des conséquences sur les patients inclus, y compris pour les autres types de recherches. C'est également là que se trouvent les principaux risques ;
- L'idée d'un comité d'éthique national « noble » pour le médicament et du reste revenant aux CPP serait de nature à démotiver les membres à participer aux CPP locaux, qui seraient rapidement désertés et détruits, laissant une grande partie des recherches sans évaluation, donc dans l'impossibilité d'être mises en œuvre.

[194] Ainsi, cette option paraît cumuler les inconvénients de l'instance unique professionnalisée et du maintien de la multiplicité des CPP et ne peut être retenue.

3.3.2.2 1 CPP par interrégion

[195] Une autre option étudiée est celle de la fusion des CPP actuels en 7 comités interrégionaux, en cohérence avec l'actuelle organisation de la recherche en France. Permettant un regard plus précis sur le terrain par rapport à des enjeux nationaux, une telle organisation, qui devra toutefois bénéficier d'une coordination nationale, pourrait favoriser les convergences entre les différentes instances de recherche interrégionales et les CPP.

[196] C'est l'organisation qu'ont retenue les pays scandinaves : Suède (6 comités régionaux et un national), Danemark et Finlande (9 comités régionaux et 1 national). L'extrapolation à la France n'est toutefois pas pertinente, compte tenu de la faible densité démographique de ces pays et de la place mineure qu'ils tiennent dans la recherche internationale.

[197] Après analyse, la mission ne retiendra pas non plus cette option :

- La disponibilité des membres posera problème : les déplacements au sein d'une même région (hors Ile-de-France) peuvent déjà être complexes, mais dans une interrégion, cela peut être infaisable, le passage par Paris étant parfois nécessaire. Les coûts de déplacement s'en verraient sensiblement augmentés, mais surtout, les membres déserteraient rapidement les comités ;
- Le nombre de dossiers à traiter par CPP serait beaucoup trop important pour pouvoir être assurés dans les délais nécessaires : si l'on ne considère que les 3000 dossiers initiaux des recherches interventionnelles actuellement soumis aux CPP, une telle fusion au niveau interrégional représentera une concentration de 430 dossiers annuels à traiter par chaque CPP ;
- A raison de 5 dossiers initiaux (sans compter les amendements, ni les nouvelles études dont la loi Jardé exige la soumission) par séance comme indiqué supra, il sera nécessaire

d'organiser au moins 86 séances par an, soit environ une séance tous les trois jours ouvrés, ce qui est incompatible avec une activité professionnelle principale et un bénévolat pour la participation au CPP ;

- La solution de la tenue de vidéoconférences a été évoquée à plusieurs reprises, mais tenir une séance de plusieurs heures avec un tel média apparaît à l'usage très désagréable, techniquement peu stable (coupures,...), la tenue des débats s'en trouve perturbée, surtout lorsqu'apparaît un désaccord.

[198] Là encore, la faisabilité d'une telle hypothèse ne peut être garantie et en tout état de cause les gains pouvant en être attendus en termes de délais et de simplification ne seraient pas, loin s'en faut, proportionnels aux coûts supplémentaires tant financiers qu'humains et organisationnels d'un tel changement.

3.3.2.3 4 CPP par interrégion ou 1 CPP par région

[199] Le groupe de travail sur le décret de la loi Jardé a envisagé une option séduisante, qui est la rationalisation de la répartition des CPP sur le territoire, en ne maintenant que quatre comités par interrégion. L'avantage serait pour les promoteurs d'avoir la garantie de la tenue d'une séance validant les avis au moins une fois par semaine sur l'interrégion, chaque comité se réunissant au moins une fois par mois.

[200] La logique sous-tendant cette option est qu'un nombre limité de « gros » CPP importants et bien équipés seront en capacité de traiter plus efficacement un nombre nettement plus important de dossiers que beaucoup de « petits » comités. De fait, on peut imaginer des gains d'efficience en augmentant raisonnablement la masse critique, pour autant que les moyens alloués à chaque comité soient dimensionnés pour lui permettre de traiter plus rapidement une quantité plus importante de dossiers. Avec 4 CPP par interrégion, la faisabilité paraît pouvoir être atteinte (22 séances par an, ce qui exige la tenue d'une séance par quinzaine, voire par semaine si les CPP se voient effectivement soumis les projets d'études observationnelles), sous réserve d'une restructuration planifiée et pilotée au niveau interrégional.

[201] Cette dernière exigence se heurte toutefois d'une part, à l'absence de structure interrégionale à même d'assurer un tel projet, d'autre part à l'absence d'évaluation précise des CPP, fondant les décisions éventuelles de création ou suppression de comités.

[202] Surtout, pour de nombreux comités, le passage d'une séance par mois à une séance par semaine ou quinzaine supposera une réorganisation profonde, y compris en termes de recrutement des membres bénévoles. Ces derniers devront dégager plus de temps à consacrer à l'activité du CPP, sauf à augmenter leur nombre (ce qui va être difficile et par ailleurs contreproductif) ou à considérer les actuels suppléants comme des membres à part entière. Les frais de déplacement et d'hébergement des personnes seront de plus conséquents. Enfin, une certaine lassitude risque de naître d'une trop grande fréquence des réunions, préjudiciable à la qualité et à l'efficacité des travaux. Le respect des quorums risque alors de devenir un problème crucial.

[203] Une dernière remarque concerne la volonté du législateur, qui a adopté le principe d'une désignation aléatoire du CPP chargé de chaque projet pour neutraliser les conflits d'intérêts : la présente hypothèse rendrait délétaire un tirage au sort faisant risquer une programmation de la séance suivante trop précoce pour permettre au CPP désigné de traiter le dossier dans les temps, ou au contraire trop tardive pour permettre de tenir les délais exigibles. De plus, le tirage au sort deviendra inutile, le promoteur pouvant de fait choisir le CPP qu'il préfère en déposant son dossier en fonction du calendrier de programmation des séances dudit CPP.

- [204] Il apparaît ainsi que, sans constituer une solution véritablement adaptée, l'option « 4 CPP par interrégion », similaire à celle d'un CPP par région, serait envisageable à moyen ou long terme, mais ne constitue pas une solution susceptible d'être adoptée dans l'immédiat pour répondre aux défis liés à l'arrivée des Règlements Européens et aux mesures exigées par la loi Jardé.

3.4 Les deux scénarios retenus par la mission : complémentaires dans le temps plus qu'alternatifs

- [205] L'analyse des différentes options ci-dessus évoquées permet à la mission d'envisager deux possibilités d'évolution, dont la faisabilité tant opérationnelle que financière et l'adaptation aux enjeux et aux perspectives proches lui paraissent suffisamment robustes.

3.4.1 Le scénario le plus solide et pouvant être engagé dès l'adoption du Règlement européen sur le médicament

Recommandation n°4 : La mission recommande la mise en œuvre immédiate d'un scénario réunissant :

- Le maintien des CPP actuels, puis progressivement la réduction limitée de leur nombre en fonction d'une réflexion commune ARS-CPP pour identifier les possibilités de répartition plus équilibrée et harmonieuse dans la région ;
- La constitution d'une commission nationale, ainsi que l'a prévue la loi Jardé, assurant un rôle de pilotage sur le réseau des CPP et visant la coordination et l'harmonisation des pratiques ;
- La désignation claire et l'adaptation éventuelle, en tant que de besoin, des CPP et du CCTIRS comme instances chargées de l'éthique des recherches ;
- Le maintien (voire le renforcement tel que recommandé par le rapport BRAS) du CCTIRS comme instance chargée de préparer les décisions de la CNIL sur les recherches de catégorie 3 Jardé.

3.4.1.1 La gouvernance des CPP : renforcer le rôle des ARS pour une répartition et un fonctionnement optimaux

- [206] Par rapport à 2005 (rapport IGAS), la DGS a été soulagée de la fonction d'autorité compétente sur les recherches hors produits de santé, mais l'exercice de la tutelle des CPP reste difficile et représente une charge de travail importante, reposant principalement sur un agent.
- [207] La recommandation formulée par l'IGAS sur les besoins d'évaluation et de contrôle des CPP n'a ainsi pas pu être mise en œuvre. Il n'y a toujours pas de doctrine sur la définition et les critères de pertinence scientifique et de méthodologie, de la qualité de l'information au patient, etc.
- [208] Par ailleurs, l'hébergement des CPP par les CHU ou les universités pose question tant en termes de coûts de location supportés par le budget des CPP que de lien d'intérêts entre évaluateur et porteur de projets, sans pour autant bien sûr présumer qu'il s'agisse toujours de conflits.
- [209] La mission, parallèlement à l'envoi de son questionnaire aux CPP, a informé leurs correspondants désignés dans chaque ARS, les invitant à lui faire part des éventuels éléments d'intérêt pour elle. Le peu de réponses reçues confirme l'impression généralement évoquée par les interlocuteurs de la mission d'une implication limitée des ARS dans le fonctionnement des CPP, une fois les nominations des membres effectués. La difficulté à disposer d'un fichier comportant les coordonnées à jour des CPP à contacter ajoute à ce sentiment.

[210] Pour autant, une organisation est en place, un agent référent étant désigné dans chaque ARS. Tant l'évaluation des comités que leur accompagnement institutionnel, le suivi de leur « performance » au sens large, devraient bénéficier de cette structuration et relever d'un suivi effectif au niveau de l'ARS.

[211] Toutefois, les budgets des CPP doivent rester gérés au niveau national, afin de garantir que leur financement reste sanctuarisé et ne soit pas exposé à la concurrence d'autres besoins financiers en région relevant du programme 204.

Recommandation n°5 : Renforcer la tutelle, fonctionnelle mais non financière, régionale des CPP par l'ARS : mettre en place dès le début 2014 un programme national d'évaluation de leur activité par chaque ARS et de réflexion sur l'évolution de leur répartition au sein de chaque région.

[212] Une alternative serait de confier à l'ANSM la gestion du réseau des CPP, à l'instar du rôle qui est le sien sur le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. L'avantage serait la cohérence des évaluations réalisées par deux instances auxquelles sont soumis des projets de recherche communs et dont les avis ont vocation à être complémentaires.

[213] Cette option se heurte toutefois aux moyens limités dont dispose l'ANSM sur le champ de la recherche clinique, qu'elle va devoir renforcer pour répondre aux nouvelles contraintes issues du Règlement européen. Par ailleurs, la nécessité d'une vision régionale de proximité pour évaluer les besoins et les ressources mobilisables pour participer aux CPP, ainsi que leur répartition géographique ne pourront être assumées par l'ANSM. Par ailleurs, comme la mission l'a évoqué, l'hébergement actuel des CPP dans les CHU devrait être réinterrogé au cas par cas en région afin de rechercher les possibilités dont dispose l'ARS pour mettre à disposition un local pour les CPP.

Recommandation n°6 : Envisager, une fois que seront stabilisés le rôle, les missions et les ressources de l'ANSM sur le champ des recherches sur la personne humaine après l'adoption du futur Règlement Européen, les conditions éventuelles d'un transfert de la tutelle des CPP à l'ANSM. Cette réflexion pourra être conduite par le groupe de travail évoqué à la recommandation n°7.

3.4.1.2 La Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine : harmonisation des pratiques, référentiels, formation, évaluation, tirage au sort

[214] L'article 8 de la loi Jardé a prévu (Art. L.1123-1-1-I. du CSP) d'instituer « *auprès du ministre chargé de la santé une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités de protection des personnes.* ». Cette commission, que la mission propose de nommer CN-CERPP (voir infra), est chargée selon la loi de :

- désigner de manière aléatoire les comités chargés d'examiner les projets de recherche, ainsi que les demandes de modification substantielle (avec possibilité de nouveau tirage au sort avant avis du CPP désigné ou après avis défavorable) ;
- remettre chaque année au ministre chargé de la santé des recommandations concernant les conséquences, en matière d'organisation des soins, des recherches dont les résultats présentent un intérêt majeur pour la santé publique ;
- donner un avis sur les projets de loi ou de décret concernant les recherches impliquant la personne humaine.

[215] Elle doit, selon la loi, être composée de vingt et un membres nommés par arrêté du ministre chargé de la santé : sept personnes désignées parmi chacun des deux collèges des CPP, ainsi que sept « personnes qualifiées », parmi lesquelles le Président sera désigné.

[216] Cette commission est destinée à se substituer à la CNCP : la légitimité de cette dernière est en effet de plus en plus discutée et en tout état de cause, cette commission aura du mal à continuer à fonctionner avec les nouvelles règles budgétaires.

[217] Comme évoqué dans les paragraphes précédents, outre le tirage au sort et le rôle de soutien au ministre chargé de la santé, les besoins en termes de missions à confier à cette future commission sont multiples :

- **Rôle de pilotage** : la « tête de réseau » telle qu'évoquée par le rapport IGAS de 2005 doit aujourd'hui prendre sa place auprès du ministre chargé de la santé, en lien le cas échéant avec celui chargé de la recherche, pour permettre de piloter effectivement et efficacement le réseau, ce que la CNCP ne parvient pas aujourd'hui à réaliser. Il importe toutefois de veiller à ce qu'elle représente effectivement les CPP, comme le prévoit la loi ;
- **Coordination et animation du réseau** par une instance comportant des représentants des CPP est une nécessité, qui sera ainsi institutionnalisée ;
- **Harmonisation des pratiques** : c'est un impératif, l'hétérogénéité étant la principale critique adressée au réseau des CPP. Un référentiel commun avait fait l'objet de travaux pilotés par la HAS il y a quelques années, mais il n'y a jamais été donné suite, notamment en raison de l'absence d'instance de pilotage et de coordination reconnue légitime par tous les CPP ;
- **Coordination des travaux et adoption de référentiels** (en particulier de type MR pour permettre d'augmenter les procédures de type « fast-track ») et **grilles communes d'évaluation** (différents modèles déjà élaborés par plusieurs CPP, en annexe 3) ;
- **Adoption d'une notice d'information modèle** (si possible par arrêté, afin de s'imposer à tous), comportant des items précis, une longueur maximale pour permettre la lisibilité et la compréhension et renvoyant à des annexes réglementaires les éléments juridiquement exigibles pour les promoteurs mais qui créent de la confusion chez le patient ;
- **Fixation des critères** de quorum, de **règles claires** sur la gestion des conflits d'intérêts (doctrine commune prévue par la recommandation n°2 du présent rapport) ;
- **Formation** des membres des CPP, enjeu très important dont les objectifs doivent être clairement définis et qui doit utiliser les différentes ressources disponibles : développement professionnel continu (DPC), FAF et FIF-PL des salariés et libéraux, FIR des ARS, etc. ;
- **Information** des acteurs sur les actualités (veille administrative, juridique et scientifique), par un circuit bien identifié et accessible à tous les membres (portail) ;
- **Evaluation** des CPP, de suivi de leur activité (définition d'indicateurs notamment), de valorisation de leurs travaux, etc. ;
- **Contribution** structurée, planifiée, aux travaux européens et internationaux (suivi par exemple des évolutions du Guide européen des comités d'éthique de la recherche³⁹ auquel la France a contribué), avec des enjeux de reconnaissance à l'international des CPP.

[218] Afin de pouvoir remplir ces missions nécessaires, la composition prévue par la loi Jardé devra être réétudiée à la faveur de prochaines mesures législatives, rendues nécessaires par l'adoption du Règlement Européen. Il peut être suggéré de constituer un groupe de travail piloté par la DGS, associant DGOS, ANSM, DGRI, CCTIRS et CNIL, un représentant du ministère de la recherche, ainsi que des membres de CPP.

³⁹ « Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche - Comité directeur pour la bioéthique », Conseil de l'Europe, avril 2012, disponible sur http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/guide/Guide_FR.pdf

Recommandation n°7 : Constituer rapidement, en lien avec la stratégie nationale de santé et la stratégie nationale de recherche, un groupe de travail interministériel destiné à préciser les missions de la commission nationale de recherches sur la personne humaine, incluant celles que propose le présent rapport et en adapter, le cas échéant, la composition en préservant la représentation des comités de protection des personnes. Créer cette commission avant le deuxième semestre 2014.

- [219] S'agissant du **tirage au sort** national, autre mission que la loi Jardé confie à la commission, sa mise en œuvre est conditionnée à la disponibilité effective du portail faisant l'objet de la première recommandation du présent rapport. De plus, des paramètres devront être définis pour tenir compte des dates de séances comités et du nombre de dossiers à répartir, de façon harmonieuse, entre les comités. Un logiciel à trois entrées (calendrier des CPP, nombre de dossiers déjà soumis, conflits d'intérêts) devra être conçu en parallèle à la construction du portail pour répondre à ces exigences.
- [220] Parmi les conflits d'intérêts, outre celui qui existe entre le CPP et les équipes de recherche du CHU qui éventuellement l'héberge, il en est un que l'IGAS a souligné en 2005 : l'actuel règlement intérieur prévoit que les CPP apportent leur aide et leurs conseils aux promoteurs en amont de la soumission, ce qui les met dans une situation d'être juge et partie. **La mission recommande que le CPP de proximité puisse être sollicité par le promoteur, mais qu'il devra alors être exclu du tirage au sort (paramétrage du tirage au sort au sein du portail).**
- [221] Une autre contrainte d'ordre géographique doit être discutée : l'éloignement du CPP par rapport au promoteur et à l'investigateur principal paraît poser question, sachant que comme évoqué en partie 2 du rapport, les pratiques sont différentes d'un CPP à l'autre s'agissant de l'accueil en séance des porteurs du projet. L'investigateur principal (IP) exerçant à Nice aura des difficultés à aller défendre son dossier si le tirage au sort désigne un CPP à Lille.
- [222] Plusieurs options pourront être discutées lorsque le projet de portail sera avancé :
- Tirage au sort sur l'interrégion où se situe l'IP, mais compte tenu des exclusions possibles, il risque de rester très peu de CPP entre lesquels exercer ledit tirage au sort ;
 - Tirage au sort « Nord ou Sud », en délimitant une « frontière » fictive ;
 - Tirage au sort national, assorti de l'équipement de tous les CPP de systèmes de vidéoconférence, avec les inconvénients cités supra.

3.4.1.3 Les comités d'éthique de la recherche : une exigence pour les chercheurs

- [223] Comme cela a été développé en deuxième partie du présent rapport, les recommandations de Vancouver exigent pour toute publication des résultats d'une étude dans une revue internationale à comité de lecture que le protocole ait été soumis à un comité d'éthique. La mission n'a pas vocation à débattre et à proposer une définition claire de ce que recouvre l'éthique de la recherche, différentes publications et actes de colloques multiples⁴⁰ montrant la complexité d'un tel sujet.
- [224] Pour autant, elle se doit de chercher des solutions pragmatiques pour concilier les exigences de délais et d'amélioration de l'attractivité de la France pour la recherche clinique, de simplification réelle et de fluidification des circuits de traitement des protocoles, d'efficacité et de qualité des évaluations réalisées dans l'intérêt des patients.

⁴⁰ La mission a notamment assisté aux récentes « Rencontres d'Hippocrate » consacrées à ce thème et a consulté de nombreuses publications dont la quelques exemples se trouvent dans la bibliographie.

A. Dénomination des CPP

[225] La loi Jardé a notamment pour objectif de permettre aux chercheurs de disposer d'un « guichet unique de l'éthique de la recherche », en confiant aux CPP l'évaluation de l'ensemble des recherches, y compris non interventionnelles.

[226] Cela sous-entend qu'à l'international, les « comités de protection des personnes » soient partout reconnus comme des comités d'éthique. Or, selon les entretiens conduits par la mission, il semblerait que l'absence du terme éthique puisse être contesté dans certaines situations. Il paraît donc utile de suggérer d'introduire ce terme dans la désignation des actuels CPP, afin de lever toute ambiguïté.

Recommandation n°8 : Désigner à l'occasion du prochain texte législatif les actuels comités de protection des personnes sous l'appellation « comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes » CERPP.

[227] Cette proposition de changement a été testée auprès des interlocuteurs de la mission, qui l'ont tous approuvée, car équilibrée, énonçant clairement le positionnement de ces comités sur l'éthique de la recherche et conservant l'importante notion de protection des patients.

B. CCTIRS et CPP : quelle répartition ?

[228] La loi Jardé transfère aux 39 CPP la charge de l'évaluation des quelques 900 protocoles de recherches non interventionnelles qui sont actuellement évalués par le CCTIRS (voir partie 2). Cependant, elle prévoit que la CNIL puisse saisir le CCTIRS en tant que de besoin. De fait, il existe aujourd'hui un certain nombre de dérogations à la procédure MR001, en particulier en cas de collecte de données sensibles, par exemple génétiques, qui concerne de plus en plus de recherches sur la personne humaine, ou la constitution de banques d'ADN pour un usage défini. De plus, le CCTIRS a vocation à étudier tous les projets d'études rétrospectives, ainsi que ceux de registres (fichiers nominatifs), qui doivent être qualifiés par la commission nationale des registres sur autorisation CNIL, après avis du CCTIRS. Enfin, la CNIL a besoin du CCTIRS pour l'accompagner dans l'élaboration de nouveaux référentiels, ou pour travailler sur des grilles d'analyse de risques pour les chercheurs permettant d'identifier les dossiers à risques et traiter plus rapidement les autres (chantier en cours bloqué par le gel du cadre réglementaire).

[229] Le CCTIRS n'a donc pas vocation à disparaître, et le rapport BRAS recommande au contraire son renforcement.

[230] Dès lors, les bouleversements à attendre du transfert du CCTIRS vers les 39 CPP des recherches de catégorie 3 Jardé (voir partie 2), notamment en termes d'augmentation importante de leur charge de travail, des besoins en formation de tous les CPP et en ressources supplémentaires, apparaissent non proportionnés aux bénéfices à en attendre : clarification, simplification des procédures, guichet unique, délais réduits ne seront en effet absolument pas garantis par un tel changement.

[231] S'agissant de l'exigence de soumission à un comité d'éthique pour publication, la question repose sur la possibilité de qualifier le CCTIRS de comité d'éthique au sens des recommandations de Vancouver. La mission n'a pas trouvé de « cahier des charges » relatif à l'avis attendu après cette soumission, l'exigence reposant principalement sur la soumission elle-même. Aussi, la qualification du CCTIRS en tant que comité d'éthique paraît-elle un objectif atteignable.

[232] En effet, le CCTIRS dispose d'une expertise en matière de recherches non interventionnelles lui permettant de résoudre des questions complexes touchant tant à la protection des personnes qu'à l'éthique : de nombreux exemples d'études sur des questions de santé publique (facteurs de suicide en prison, études sur la contraception des jeunes filles mineures, maladie de Gaucher chez populations juives ashkénazes, études épidémiologiques sur les comorbidités de patients HIV+, ...) nécessitent l'utilisation de questionnaires et/ou le recueil de l'origine ethnique, rendant l'investigation intrusive. Le CCTIRS doit vérifier la traçabilité et la confidentialité des données, mais aussi la pertinence et l'éthique de la recherche : le CCTIRS endosse actuellement cette fonction, en l'absence d'intervention des CPP sur ce champ.

[233] De fait, s'agissant des études de type observationnelles, en première analyse, l'éthique ou la protection des personnes réside principalement dans le traitement des données personnelles et/ou les conditions d'utilisation des échantillons biologiques humains déjà collectés, ce qui est la mission actuelle du CCTIRS.

Recommandation n°9 : Revenir sur le transfert des recherches non interventionnelles aux CPP et maintenir leur évaluation par le CCTIRS, qui doit être renforcé ainsi que recommandé par le rapport BRAS.

Recommandation n°10 : Sous réserve d'une analyse plus approfondie sur ce qui doit être attendu en terme d'avis éthique sur les études entrant dans la catégorie 3 de la loi Jardé, considérer le CCTIRS comme un comité d'éthique de la recherche et de protection des personnes, et faire le cas échéant évoluer ses missions afin que sa légitimité sur ce champ soit reconnue, y compris à l'international. Le renommer « Comité d'éthique des recherches non interventionnelles, de protection des personnes et de leurs données de santé », avec l'acronyme CERNIPP.

3.4.1.4 Fonctionnement/Financements

[234] Etant donnée la fragilité de l'assise financière des comités (un peu plus de 3Millions d'€ pour 39 CPP), dont les besoins globalement peuvent être considérés comme insuffisamment couverts, une des priorités majeures consiste à éviter les gaspillages mais aussi à faire en sorte que toutes les ressources supposées être affectées aillent uniquement aux comités. La traçabilité des ressources dédiées à leur financement est particulièrement importante.

[235] Recevant un financement dans la cadre de la mission M204, les CPP dépendent initialement d'une dotation Etat. Avant 2013, ce financement était directement payé par le budget de l'Etat et le Ministère. Une parfaite connaissance et un suivi régulier des crédits inscrits dans ce budget est encore absolument nécessaire pour assurer la visibilité des sommes affectées à la gestion des CPP. Ce montant de crédits d'Etat est la base minimale aujourd'hui qui doit servir de référence et qui doit être sanctuarisée au titre de la poursuite des activités existantes dans les CPP, quel que soit leur nombre s'il était revu éventuellement en réduction. Ces crédits d'Etat font partie intégrante d'une dotation santé publique décrite au sein de la M204 (anciennement BOP).

[236] Celle-ci rassemble les crédits dédiés aux politiques publiques visant à l'amélioration de la qualité et la sécurité des soins, des pratiques professionnelles, des recherches biomédicales, des produits de santé et des produits du corps humain, à savoir :

- la définition des principes de qualité et d'évaluation des pratiques de soins des professionnels de santé ;
- l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques pour la réalisation des actes et des pratiques de soins, l'encadrement de ces actes et pratiques ainsi que les actes à visée esthétique et les pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique ;
- l'organisation et la coordination des fonctionnements des comités de protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

- la conception des politiques relatives aux médicaments à usage humain, aux dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques, aux matières premières à usage pharmaceutique ainsi que la définition des modalités d'un accès rapide aux produits de santé innovants ;
- la conception des politiques relatives à la qualité et à la sécurité des éléments et des produits du corps humain ainsi que les règles éthiques et les modalités d'encadrement des activités liées à ces éléments et produits.

[237] Depuis 2013, le financement Etat est versé indirectement par l'intermédiaire de la CNAMTS au titre du Fonds d'Intervention Régional (FIR). Les crédits provenant du programme 204 ne sont ainsi plus justifiés comme une subvention pour charge de service public mais comme une dépense correspondant à un versement global au FIR.

[238] Les capacités de financement des CPP en crédits budgétaires provenant de lois de finances de l'Etat doivent être assurées sous une forme individualisée au sein du programme 204, dont la DGS est responsable, et ainsi instituer une référence de financement de nature à préserver la permanence de cette action de santé publique.

Recommandation n°11 : Préserver au sein du programme (ex-BOP) 204 les moyens de fonctionnement suffisants pour les CPP sous une forme individualisée, et « sanctuarisée » au sein des crédits de santé publique.

[239] Les ressources humaines particulièrement en personnel administratif et de secrétariat ont démontré une expertise dans la gestion des dossiers de recherche qui en font une compétence difficilement remplaçable. La mission a pu constater que pour la plupart, ces personnels ont été affectés à ces fonctions de longue date et démontrent un engagement certain. Ne pas stabiliser ces personnels actuellement en situation précaire reviendrait à poser un grave problème au fonctionnement des comités. Ne pouvant conserver les personnels dans leur statut privé pour ceux qui en relèvent, il convient qu'ils puissent être intégrés à terme dans les personnels hospitaliers au titre de CDI de droit public. Cette solution dépend d'un accompagnement de l'ARS, de la volonté des établissements de santé et du financement des charges sociales et fiscales supplémentaires générées par cette position statutaire.

Recommandation n°12 : La DGS, la DGOS et surtout les ARS doivent s'impliquer pour trouver des solutions de reclassement dans des statuts de personnel permanent les mieux adaptées aux situations individuelles des personnels affectés dans les CPP qui le nécessitent.

[240] Alléger le fonctionnement du passage en comité pour des amendements simples est une mesure d'évidence. Nombre d'amendements doivent passer par les comités soit pour des questions de détails (nom ou état civil des promoteurs...) ou bien pour apporter quelques précisions à des projets déjà présentés et qui n'ont aucune chance d'être remis en cause. On pourrait imaginer à cet égard, que pour éviter d'alourdir l'ordre du jour du comité, le règlement intérieur type prévoit des facilités de réunions du bureau du comité et les domaines précis dans lesquels cet allègement de procédure au profit d'une compétence élargie du bureau pourrait être mis en place (cf. 3.5.3).

[241] Le LEEM a rappelé à la mission qu'avant 2009, les promoteurs versaient une taxe pour chaque projet de recherche. La loi de finances de 2009 a supprimé les taxes sur la recherche biomédicale pour les promoteurs institutionnels et industriels, et a augmenté les taxes annuelles sur les produits pour compenser. Cette simplification administrative visait à adresser un signal fort pour les promoteurs européens de recherche et à simplifier les relations administratives entre les promoteurs, les CPP et l'AFSSAPS (ancienne appellation de l'ANSM).

[242] Jusqu'en 2012, les CPP étaient financés par la voie de la fiscalité affectée : l'AFSSAPS versait aux CPP une fraction du produit des taxes annuelles sur les ventes de médicaments, de DM et de DM-DIV. En 2012, l'article 59 de la loi de finances pour 2012 a modifié l'article L. 1123-1 du CSP pour y préciser que « les ressources des comités sont constituées par une dotation d'Etat » garantissant ainsi qu'ils « exercent leur mission en toute indépendance ».

[243] Ainsi, depuis 2009, il y a eu décorrélation entre la contribution financière des promoteurs (celle des institutionnels ayant même été supprimée) et le nombre de dossiers initiaux, mais aussi le nombre d'amendements. C'est surtout pour ces derniers que les conséquences ont été rapidement délétères, le nombre d'amendements soumis aux CPP ayant connu une forte croissance à partir de ce changement. Ainsi, la progression importante des modifications substantielles apportées aux protocoles de recherche après leur dépôt amène une désorganisation du travail régulier des comités et l'augmentation des dépenses d'indemnisation de leurs membres. De plus, on peut craindre légitimement la poursuite d'une forte augmentation du travail demandé aux comités au titre des amendements par les promoteurs mis sous la pression du respect des échéances.

[244] Il est donc nécessaire de trouver et de mettre en œuvre rapidement un mécanisme financier qui assure, en parallèle des simplifications administratives requises dans la procédure de travail régulier des comités, une contribution financière (limitée, à visée uniquement dissuasive) des promoteurs, proportionnelle aux amendements qu'ils déposent.

[245] Pour autant, il est essentiel que le paiement de la somme ne génère pas de contrainte administrative supplémentaire : il est en effet totalement exclu de revenir à une exigence de paiement conditionnant le début de l'examen de chaque dossier par le comité. Les promoteurs ne disparaîtront pas et le paiement sur récapitulatif en fin de semestre (voire d'année) sera tout à fait suffisant.

[246] Malheureusement, la complexité supplémentaire des circuits apportée par la loi de financement pour 2012, qui désormais fait passer les financements par l'assurance maladie, n'a pas permis à la mission d'identifier une solution simple pour rétablir l'indispensable corrélation. Elle renvoie donc aux spécialistes de la question la recherche du mécanisme adéquat, permettant de revenir à une simple mesure de bon sens, la France étant semble-t-il le seul pays au monde ne demandant pas aux promoteurs une contribution financière proportionnelle aux amendements qu'ils déposent.

Recommandation n°13 : Etablir, sans contrainte administrative supplémentaire, une contribution financière proportionnelle aux amendements déposés par les promoteurs au titre de la compensation de la surcharge de travail ainsi occasionnée. La voie d'un versement par les promoteurs en fin de semestre, sans exigence de récépissé, d'une contribution ou de frais de dossier par amendement déposé, d'un montant similaire à celle qu'ils paient dans les autres pays, versée selon les circuits budgétaires possibles à l'ANSM, la DGS ou la CNAMTS, doit être recherchée par les instances administratives (collaboration DGS, DGOS, DSS, direction du Budget, CGéFi).

[247] Enfin, les règles de comptabilité publique doivent impérativement être expliquées aux membres de CPP, aux ARS et parfois aux agents comptables eux-mêmes : ainsi que l'a indiqué le CGéFi à la mission, il importe en premier lieu de rappeler que le décret du 7 novembre 2012 relatif à la gestion budgétaire et comptable publique (GBCP) ne s'applique pas aux comités, qui ne sont donc pas soumis à une comptabilité budgétaire (pas de tableau des engagements, des crédits de paiement consommés au moment du décaissement, etc.). Les CPP ne font pas partie de la liste des 65 administrations publiques (APU).

[248] S'agissant de la fiscalisation et des charges sociales liées aux indemnités versées aux rapporteurs ou aux membres, la mission ne peut que relayer le rappel fait par les autorités qu'elle est la règle qui s'applique à tout citoyen et qui aurait dû s'appliquer depuis la constitution des CCPPRB. Le passage en comptabilité publique n'a pas changé cet état de fait, mais a mis la lumière sur l'absence d'application de ces règles de droit dans les CPP. Pour autant, des moyens de simplification, type « CESU » (chèque emploi-service universel), pourraient être envisagées, ainsi que le suggère le CGéFi. Ces règles pourraient d'ailleurs être définies pour toutes les indemnisations d'experts auxquels ont recours les instances publiques.

Recommandation n°14 : Rappeler par voie de circulaire les règles budgétaires s'appliquant aux CPP, notamment l'absence d'applicabilité du décret GBCP et de soumission à une comptabilité budgétaire publique. Prévoir un outil de simplification de type CESU pour les indemnités perçues par les rapporteurs et les membres, pouvant le cas échéant s'appliquer à tous les experts sollicités par les instances publiques

3.4.1.5 Faut-il prévoir une spécialisation de certains CPP ?

- [249] L'attention de la mission a été appelée à plusieurs reprises sur l'existence de CPP spécialisés, par exemple dans les phases I d'essais cliniques, évoquant le lien entre notre compétitivité reconnue dans ce domaine et les délais réduits que permet l'expertise des membres dans le domaine. S'agissant de protocoles particuliers, de plus en plus complexes, il importe selon certains promoteurs d'avoir une approche du risque que représente par exemple le passage de l'animal à l'homme, et des mesures et procédures de protection que doivent prévoir les projets. La nécessité de préserver l'expertise française dans les phases I est notamment un enjeu important, s'agissant d'un atout de sécurisation (fichier national de volontaires sains, centres dédiés, etc.), de reconnaissance internationale et permettant d'espérer ensuite la réalisation des phases suivantes dans le pays.
- [250] Certains promoteurs institutionnels ont une spécificité : cancers pour UNICANCER⁴¹ (avec des questions particulières liées aux tests compagnons, aux approches génétiques, etc.), SIDA et hépatites (nouveau virus VIH2, effets indésirables spécifiques,...) pour l'ANRS⁴² par exemple. Beaucoup de recherches ne concernent pas les médicaments et touchent des domaines mal connus de nombreux CPP. Les promoteurs d'essais sur les DM ou les DM-DIV ont exprimé la même inquiétude. Il faut encore citer les essais sur les maladies orphelines (dans toute leur diversité), en pédiatrie, en gériatrie, en hématologie, en immunologie, ainsi que l'hyperspécialisation de sujets tels que les biomatériaux, ou encore la complexité des essais de dispositifs médicaux chez les personnes âgées ou sur des enfants atteints de cancer en phase 1,...
- [251] **La diversité des objets de spécialisation évoqués est de fait sans fin :** spécialisations sur les pathologies, les produits, par type d'étude, population, méthode, etc.
- [252] La perspective de la mise en place d'un tirage au sort inquiète ainsi certains promoteurs, qui ont pris l'habitude de désigner leurs investigateurs principaux dans la région où se trouve le CPP qui leur apparaît bien connaître leur sujet. La volonté du législateur de neutraliser les potentiels conflits d'intérêts au travers du tirage au sort recouvre également cette pratique, qui peut effectivement avec le temps créer une relation particulière susceptible de biaiser l'évaluation, en positif (crainte de perturber une relation de confiance instaurée) ou en négatif (crainte de se voir reprocher une quelconque indulgence par la communauté scientifique).
- [253] Cette question délicate n'appelle pas de réponse unique, mais il importe de rappeler que les CPP n'ont pas une responsabilité d'expertise scientifique, celle qui est réalisée par le collège 1 étant, comme cela a été décrit supra, destinée à supporter l'évaluation par le collège 2 pour parvenir à un avis collégial centré sur la protection des patients. Il ne s'agit pas de refaire le travail réalisé par le comité scientifique de l'étude, les directions de recherche clinique, l'ANR, le PHRC, l'ANSM, etc.

⁴¹⁴¹ Anciennement fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC)

⁴² Devenue récemment FRENH-ANRS (France Recherche Nord & Sud SIDA et hépatites – Agence nationale de recherche contre le SIDA et les hépatites)

[254] Les avis des CPP sont d'autant plus solides qu'ils sont forts de la réunion de personnalités d'origines et de professions diverses, qui réfléchissent de façon généraliste et confrontent leurs idées. L'éthique émane de la pluridisciplinarité. La survenue d'interrogations nécessitant un éclairage scientifique particulier conduit les CPP « non spécialisés » à avoir recours à une expertise externe (pédiatre, gériatre, spécialistes de maladies rares, etc.). La principale question est celle des délais supplémentaires liés principalement à la recherche de l'expert à solliciter. Cette difficulté devrait être largement réduite par la mise à disposition au sein du portail d'une liste d'experts commune, constituée par les CPP eux-mêmes. L'évaluation de ces experts par les CPP pourra se faire au sein d'un espace de dialogue.

[255] De fait, les opposants à la spécialisation des CPP (nombreux parmi les interlocuteurs de la mission) évoquent la volonté de la loi Huriet d'exclure la spécialisation des comités, considérant que cette dernière représenterait un moyen de biaiser l'évaluation. Toutes les mesures législatives ont ensuite réaffirmé la vocation généraliste des CPP.

Recommandation n°15 : Les comités de protection des personnes ont une vocation généraliste, mais peuvent recourir en tant que de besoin à une expertise externe : une liste de spécialistes, construite et évalués par les CPP eux-mêmes, doit être rendue disponible au sein du portail commun.

3.4.2 Le scénario pouvant être envisagé à plus long terme : une mutualisation des fonctions support et de la logistique

[256] La mission, au cours de ses visites aux CPP, a pu ressentir une forte inquiétude et parfois une lassitude face aux contraintes qui ont modifié régulièrement, au gré des réformes, leur mode de travail et aux perspectives liées à l'application de la loi Jardé et à l'arrivée du Règlement Européen. Le passage en comptabilité publique paraît en particulier avoir eu un impact fort sur les motivations des membres et les relations avec les tutelles, santé et finances. L'absence de réponse d'une dizaine de comités à l'enquête adressée par la mission aux 39 CPP, malgré plusieurs relances, paraît dénoter une attitude de méfiance, voire de défiance, susceptible d'interroger la pérennité de ces comités.

[257] Ces éléments, ainsi que la disparition récente d'un CPP, dont la mission a rencontré les anciens membres, doit conduire à tirer certains enseignements :

- Les CPP sont des structures fragiles : un dysfonctionnement à un quelconque niveau peut avoir des conséquences sur le traitement des dossiers et conduire à allonger les délais de façon d'autant plus inacceptable que l'on se place dans la perspective de délais contraints, tels que prévus par le prochain Règlement ;
- En particulier, l'activité d'un CPP repose en grande partie sur son permanent : une maladie, une quelconque indisponibilité, voire une motivation limitée de sa part, mais également des moyens techniques à sa disposition trop limités et/ou défaillants sont sources de retards et de perturbations importants ;
- Les exigences de rattachement aux CHU sont discutables d'un point de vue déontologique, et créent actuellement, comme cela a été décrit, des problèmes complexes quant au statut de certains des personnels de CPP, de nature à faire perdre l'expertise qu'ils ont acquise pour la plupart depuis de nombreuses années ;
- Les difficultés de fonctionnement de certaines structures liées à des conditions matérielles, organisationnelles, financières de plus en plus contraintes, voire démotivantes pourraient avoir des conséquences sur la pérennité même de certains comités ;
- La disparition d'un CPP a pour conséquence le transfert des dossiers qui lui étaient soumis aux autres comités, alourdissant ainsi de façon très notable leur charge de travail. Or, le budget alloué au fonctionnement du CPP disparu n'est pas actuellement redistribué aux

autres comités, qui doivent assumer à moyens et organisation constants un nombre important de dossiers supplémentaires.

[258] Il est donc probable que le réseau actuel des CPP soit amené à évoluer. L'implication des ARS pour améliorer leur répartition géographique fait l'objet de la recommandation n°4, qui pourrait aller par exemple jusqu'à la possibilité de mise à disposition d'un local pour permettre les réunions des comités en-dehors des CHU.

[259] Une autre option pouvant être envisagée serait de nature à pallier à de nombreuses difficultés évoquées au 3.3.1.1 : **la mutualisation des fonctions « support » et de la logistique liée au fonctionnement des CPP.**

[260] Le scénario proposé ici correspond à une **option à moyen ou long terme**, mais qui pourrait être réfléchi dès à présent pour anticiper au mieux les évolutions du réseau actuel. Il consisterait ainsi en :

- La constitution, auprès de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CN-CERPP), d'un « pool » de permanents communs, disposant de moyens techniques performants (postes et tablettes informatiques, avec une maintenance disponible en permanence, vidéoconférence, salles de réunion équipées, etc.) et gérant l'ensemble de la logistique de traitement des dossiers ;
- La désignation de membres de comités, à l'instar des membres actuels de CPP (y compris en termes de composition), pouvant se réunir si besoin dans un local mis à disposition par l'ARS ou toute autre structure, mais les réunions validant les avis seraient organisées à Paris, une à deux fois par mois selon les disponibilités ;
- Les membres des comités seraient désignés nationalement par arrêté (pour une plus grande reconnaissance) après appel à candidatures, sur proposition des ARS ou de l'ANSM ;
- L'ensemble des frais (déplacements et défraiements, hébergement, repas, matériels, dotation pour impression des dossiers, pour les membres et experts) seraient pris en charge sur le budget qui deviendrait alors unique et commun, géré de façon centralisée, neutralisant les difficultés actuelles.

[261] Le budget à prévoir pour les CPP dans cette option devrait être similaire à celui qui y est actuellement consacré : optimisation des dépenses salariales et matérielles, dont la réduction devrait globalement être compensée par l'augmentation des frais de déplacement et d'hébergement. Mais il sera géré plus aisément, de façon plus prévisible et traçable, en soulageant grandement le travail des tutelles et en dégageant les agents comptables de cette charge. La qualité de travail des permanents s'en trouvera améliorée, mais avec l'inconvénient de devoir travailler à Paris. Aussi, cette option ne saurait être mise en œuvre dans l'immédiat mais devrait laisser le temps à chacun d'envisager un changement de lieu de travail ou de réorientation professionnelle.

[262] S'agissant des membres, leurs modalités de travail devraient être améliorées par un traitement plus efficace des dossiers, une disponibilité permanente de correspondants administratifs à même de traiter leurs interrogations, leurs sollicitations, leurs productions. Les déplacements à Paris pourront représenter pour certains une contrainte supplémentaire nécessitant de consacrer un peu plus de temps au CPP, tandis que pour d'autres, les trajets deviendront plus aisés.

[263] La mission estime que cette option est envisageable, pour autant qu'un temps suffisant de réflexion soit programmé (au minimum 2 ans) et qu'elle soit pensée avec les professionnels, les représentants des patients et usagers, les permanents et les intervenants concernés au premier chef. Elle est toutefois complexe à mettre en œuvre et nécessite une expertise plus approfondie.

Recommandation n°16 : Engager, par le groupe de travail évoqué en recommandation n°5 ou par un groupe ad'hoc, dès l'adoption du prochain Règlement Européen sur les essais cliniques, un travail commun entre institutions et membres des comités visant à la mise en œuvre du scénario, décrit dans le présent rapport, de mutualisation des fonctions support et moyens techniques, assortie de la désignation nationale d'équipes en régions composées sur le modèle des actuels CPP.

3.5 D'autres évolutions sont souhaitables pour une amélioration des délais et de l'attractivité

- [264] Actuellement (décret de 2006), le délai maximal accordé aux CPP pour chaque dossier est de 35 jours à compter réception du dossier complet, une seule demande d'informations complémentaires étant possible, auquel cas le délai est porté à 60 jours.
- [265] Ces délais sont tenus pour une majorité de dossiers par une majorité de CPP. Toutefois, les évolutions prévisibles développées dans le présent rapport vont rendre nécessaire pour chacun de remettre en question sa façon de travailler : se réunir 2 fois par mois au lieu d'une, par exemple, sera envisageable dans certains CPP alors que pour d'autres ce sera impossible. Les difficultés actuelles de recrutement et/ou de réunion des quorums ne sont pas à négliger.
- [266] Un éventuel refus d'inscrire un projet à la séance suivante en raison d'une surcharge du CPP va en reporter l'examen à la réunion suivante. Le comité peut alors demander de soumettre plus tard. Dès lors, les délais annoncés peuvent parfois être tronqués par un biais : les promoteurs appellent le CPP pour savoir quand ils auront de la place et ne déposent que lorsque leur dossier peut être programmé, ce qui fausse les délais annoncés. Une étude du SNITEM relèverait des délais annoncés variant entre 30 et 120 jours selon les CPP.
- [267] Parfois même, attendre la réunion suivante ne garantit pas d'obtenir rapidement les avis, la secrétaire n'ayant parfois pas le temps d'écrire la lettre d'approbation. Le fonctionnement que certains qualifient de « sous-artisanal » de certains CPP génère beaucoup d'inertie et de temps perdu qui coûte cher. Face à une recherche internationale et compétitive, dans un contexte de compétition internationale des chercheurs, le manque de moyens à la disposition des comités est source de perte d'efficacité plus que d'inefficacité.
- [268] Un certain nombre de contraintes et de paramètres de fonctionnement des CPP actuels, mais aussi des autres interventions que doit subir un projet de recherche avant que ne commencent les premières inclusions, a un impact plus ou moins important sur les délais, donc sur l'attractivité de notre pays.

3.5.1 Pharmacovigilance des essais

- [269] Depuis le décret du 26 avril 2006, les CPP reçoivent toutes les déclarations d'effets indésirables graves inattendus (SUSAR : suspected unexpected adverse reactions⁴³) et faits nouveaux de sécurité survenant au cours de la recherche ou après la fin de celle-ci. De l'avis de tous les membres de CPP rencontrés, cette exigence a généré une charge de travail considérable pour les comités (en particulier pour les permanents) qui doivent les adresser aux membres et recueillir leurs réactions éventuelles et/ou les archiver correctement, pour une valeur ajoutée plus que modeste : il s'agit pour les comités de s'assurer « *si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement* » (article L.1123-10 du CSP).

⁴³ Evénement indésirable : toute manifestation nocive et non recherchée chez un participant à un essai clinique, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit ; tout signe imprévu et défavorable (y compris, un résultat d'analyse anormal ou une aggravation d'un état pré-existant)

Effet indésirable : toute réaction nocive et non désirée liée à un médicament ou produit expérimental

- [270] Ces déclarations sont également adressées par le promoteur à l'ANSM, ainsi qu'à l'EMA via le portail Eudravigilance, et aux équipes d'investigation. Or, c'est principalement à l'ANSM que ces effets sont analysés quant à leurs conséquences sur la sécurité et le rapport bénéfices-risques de la recherche. Les CPP quant à eux avouent ne pas avoir matériellement le temps d'étudier toutes les déclarations qu'ils reçoivent, réagissant le cas échéant lorsque l'ANSM décide de demander au promoteur d'éventuelles modifications au protocole. La réception et le traitement des déclarations d'EIGI représente toutefois une charge de travail importante pour une valeur ajoutée quasiment nulle.

Recommandation n°17 : Définir une procédure de traitement des déclarations d'effets indésirables graves inattendus entre ANSM et CPP et supprimer l'obligation de déclaration systématique de tous les EIGI aux CPP, en gardant la seule déclaration semestrielle.

3.5.2 L'évaluation des essais institutionnels ou soumis à l'avis d'une instance préalablement à la soumission au comité

- [271] L'INSERM est promoteur de projets souvent de nature physiopathologique, translationnelle, utilisant parfois des médicaments (preuves de concept avec des médicaments autorisés, utilisations hors AMM...) et réalisant quelques phases I et II, ainsi que des recherches très techniques dans le domaine des biothérapies innovantes par exemple. C'est un promoteur national pour toutes les disciplines, sauf le cancer et le VIH ou l'hépatite C. UNICANCER est promoteur d'une grande partie des essais de cancérologie. Dans cette discipline en particulier, les comités d'évaluation sont très internationaux, à l'exemple du comité d'évaluation international mobilisé par l'Institut national du cancer (INCa), qui est aujourd'hui lié à l'INSERM par AVIESAN, et dont tous les appels à projets internationaux sont soumis à des comités d'évaluation ad hoc.

- [272] De même l'ANRS dispose de comités scientifiques évaluant la méthodologie et les aspects scientifiques en amont, à international, au sein d'une communauté qui ne travaille que sur ces pathologies, avec les associations de patients. Les notes d'information et de consentement sont revues par des associations de patients avant soumission. Les projets ne sont pas soumis si la faisabilité n'est pas assurée.

- [273] Les programmes nationaux, dont le PHRC (voir liste dans la circulaire citée supra en deuxième partie), nécessitent le recours à des comités d'évaluation composés d'experts indépendants, qui formulent des avis sur les projets qui leur sont soumis, en amont de la soumission ensuite à l'ANSM et aux CPP. Comme le signalait déjà le rapport IGAS de 2005 : « *Au total, on peut regretter que, lorsqu'elles existent, ces évaluations préalables ne puissent être prises en compte lors de la validation administrative des projets* ».

Recommandation n°18 : Mettre à disposition des comités les évaluations réalisées en amont permettant d'accélérer leur propre évaluation.

3.5.3 Des modes d'analyse accélérée sont possibles et feront gagner un temps précieux

- [274] Des procédures d'analyse accélérée doivent impérativement être définies et généralisées (mission de la commission nationale). Il en est de même des modalités de travail et de validation des dossiers :

- **Il importe d'opérer un tri normalisé** de ce qui doit impérativement être débattu en commission et ce qui peut être validé par non opposition : amendements sans conséquence sur le protocole, constitution de groupes de travail thématiques travaillant sur des procédures allégées et passant en plénière ce qui est urgent et/ou sensible par exemple.

- **Par ailleurs et toujours dans l'esprit de diminuer le travail des comités, il serait tout à fait acceptable qu'un délai minimal** soit respecté par les promoteurs avant tout dépôt de projet d'amendement. Cette contrainte légère permettrait d'éviter des demandes injustifiées, motivées par le seul souci de gagner du temps dans l'incrémentation des délais pour le faire valoir auprès des CRO ou du promoteur principal en cas de sous-traitance.
- **Autre source de retard, l'exigence juridique de revoir un dossier** sur lequel il y a eu des remarques en séance fait perdre beaucoup de temps. Le règlement intérieur de certains CPP prévoit que lorsque des modifications minimales sont demandées, le comité peut déléguer au bureau le pouvoir de donner un avis, mais il faudrait sécuriser cette pratique juridiquement.
- **L'évaluation simplifiée pour une liste d'études fixée**, comme le font les Etats-Unis ou encore le Royaume-Uni, doit également être étudiée par la commission nationale pour en transposer les principes aux essais soumis aux comités français : il s'agit d'une procédure allégée d'examen appelée « *proportionate review system* », qui concerne des projets de recherche présentant des risques minimales pour les participants (cf. annexe 1). L'examen du projet de recherche est soumis à un sous-comité composé de 3 membres (un non expert, un expert et le président d'un comité). Le délai d'examen moyen est de 12 jours, contre 40 jours en moyenne pour la procédure classique (dite *full review*).
- **Par ailleurs, la procédure MR001** n'est pas forcément l'unique réponse à un objectif de simplification. La CNIL travaille également sur une gamme d'outils autres que des référentiels, tels que des « lignes directrices » (plus de 40 recommandations publiées aujourd'hui), des méthodologies de référence, des normes simplifiées, sans obligatoirement arriver à la standardisation. L'initiative de ces démarches relève de la CNIL, mais elle est le plus souvent issue d'une demande des professionnels.
- **Une autre piste** permettant de tenir les délais contraints peut être de prévoir la possibilité d'émettre un « avis favorable sous réserve » de corriger ensuite les points soulevés par le comité.

Recommandation n°19 : Confier à la commission nationale des recherches CN-CERPP la mission de fixer un délai minimal à respecter avant tout dépôt d'amendement, et de définir, des procédures accélérées (type « fast-track ») pour une liste d'études définies. Prévoir la possibilité pour les comités de donner un « avis favorable sous réserve » réputé respecter les délais mais laissant ouverte la possibilité de corrections ultérieures.

3.5.4 Conventions hospitalières et délais d'inclusion

- [275] Dans le processus conduisant de la soumission d'un protocole de recherche à la première inclusion, la complexité et les délais observés par les différentes instances ont été développés dans le présent rapport, qui propose des orientations susceptibles de simplifier et d'améliorer les délais.

3.5.4.1 Une étape est unanimement reconnue comme représentant le principal facteur limitant le démarrage effectif des recherches : la conclusion des contrats et conventions entre promoteurs, investigateurs et établissements de santé

[276] Le Royaume Uni aurait ainsi pu augmenter sensiblement son attractivité en mettant en place un contrat unique. Ce sujet majeur et récurrent ne sera toutefois pas développé par le présent rapport. En effet, après de nombreuses tentatives initiées par les promoteurs, la CNCP, les instances ministérielles, le CenGEPS, il semble qu'une véritable volonté de parvenir à un accord de contrat-type ait été engagée au travers du CSIS-CSF. Une mesure de simplification administrative prioritaire a été en effet adoptée, visant l'adoption de grilles de surcoûts et conventions uniques début 2014, avec un pilotage des travaux par la DGOS et un objectif de formalisation sous la forme d'un texte réglementaire s'imposant à tous.

3.5.4.2 Un autre problème très important, à la marge de l'objet de la présente mission mais qui doit être signalé, est celui de la fiabilité sur les engagements et la cohérence avec les objectifs de recrutement

[277] Il semble que la France soit très mal placée sur les délais réels d'inclusion. C'est particulièrement le cas des centres mal intégrés aux unités de soins. Les investigateurs, en particulier dans certaines disciplines, n'incluent pas toujours dans les délais, souvent faute de soutien méthodologique (remplissage correct des cahiers d'investigation, etc.).

[278] C'est ce qui a conduit initialement à la constitution du CeNGEPS (GIE financé initialement sur des crédits CSIS pour apporter un soutien par des ARC et TEC⁴⁴ afin de garantir une bonne méthodologie). Sa suppression annoncée devra être relayée par une nouvelle dynamique, actuellement à l'étude également par la DGOS. La systématisation de l'intégration de la recherche clinique dans les centres doit également être priorisée.

[279] Il faut par ailleurs être particulièrement attentif aux entreprises de biotechnologie françaises, qui semble-t-il réaliseraient leurs essais à l'étranger en raison de délais en France non compatibles avec l'urgence pour eux de donner des preuves à un an : elles ne peuvent attendre un an la signature des contrats et le démarrage effectif des inclusions.

3.5.4.3 Un autre sujet d'attention : les associations

[280] Il semble qu'un ralentissement important de l'activité des phases 2 et 3 depuis la loi médicament de décembre 2011 ait été constaté, en particulier en raison d'une complexité nouvelle ajoutée à la conclusion des contrats : l'article L.4113-6 du CSP intègre en effet les associations, or beaucoup de médecins perçoivent les rémunérations liées à la mise en œuvre des recherches via une association, permettant de partager ces fonds et de les investir pour le bon fonctionnement des équipes.

[281] Le Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM) a dans les premiers temps d'application de la loi refusé tous les contrats impliquant ces associations. Il semble que le décret d'application du 21 mai 2013, complété d'une circulaire, ait sensiblement amélioré la situation, mais qu'il y ait encore des refus du CNOM de certains dossiers. Là encore, les travaux en cours devraient clarifier cette situation.

⁴⁴ Assistants de recherche clinique et techniciens d'études cliniques

CONCLUSION

- [282] La conduite de cette mission a révélé une grande complexité, parfois même une confusion de certains des intervenants, quant à l'organisation de la recherche sur la personne humaine dans notre pays et le lien, beaucoup plus ténu que certains le souhaiteraient, avec les organisations et cadres juridiques dans les autres pays, européens ou non. Chaque modification législative et réglementaire, nationale ou européenne, a affiché un objectif de simplification, or force est de constater que chaque « avancée » juridique a au contraire fait perdre en clarté, visibilité, prévisibilité et compréhension par les acteurs eux-mêmes des déterminants d'une recherche de qualité, dynamique, réactive et attractive.
- [283] Par ailleurs, le classement en 3 catégories de recherches voulu par la loi Jardé apporte une clarification nouvelle sur l'ensemble des champs couverts par les recherches réalisées sur la personne humaine, aujourd'hui beaucoup plus larges que celui des recherches biomédicales pour lesquelles la loi Huriot-Sérusclat de 1988 avait représenté une avancée considérable. Le souhait, déjà ancien, de parvenir à un « guichet unique » de soumission des protocoles, quels qu'ils soient, est contenu dans cette loi Jardé. Elle désigne les actuels comités de protection des personnes comme les comités d'éthique interlocuteurs uniques des promoteurs, quels que soient les types de projets de recherche qu'ils portent, à l'exception de certains types de recherches, qui s'avèrent à l'analyse en nombre conséquent.
- [284] L'arrivée, vraisemblablement à brève échéance, du prochain Règlement Européen sur le sujet va remettre en question les avancées souhaitées par cette loi, dont il faudra sans doute modifier en partie les dispositions pour rendre notre législation compatible avec ses dispositions, qui seront comme tout RE, applicables sans transposition, mais avec un délai d'application.
- [285] Le présent rapport tente de démêler l'écheveau et de mettre à plat l'ensemble des questions qui se posent pour pouvoir envisager les nécessaires évolutions à apporter au réseau actuel des 39 CPP, qu'elle propose de renommer CERPP pour bien en assoir leur fonction de comité d'éthique de la recherche. Les deux scénarios proposés visent à faciliter, optimiser et clarifier les circuits. Mais « l'idéal » de guichet unique, véritablement à même d'améliorer de façon décisive les délais et l'efficience des structures, ne peut être atteint qu'avec la construction d'un portail commun à tous les intervenants, de soumission et de traitement des dossiers, qu'en tout état de cause imposera la constitution d'un portail commun au niveau européen.

Christian CAHUT

Muriel DAHAN

Philippe COSTE

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

N°	Recommandation	Autorité responsable	Echéance
1	Mettre en œuvre en urgence, avec le soutien de l'ASIP Santé ⁴⁵ , le chantier de construction d'un portail commun de soumission et de traitement des dossiers de recherche sur la personne humaine, placé à l'ANSM et devant être opérationnel 2 ans après l'adoption du RE : dès 2014, dédier les budgets correspondants, formaliser le cahier des charges, décider de la place et des relations (l'urbanisation) de ce portail avec les systèmes d'information existants. Prévoir également le budget annuel nécessaire à la gestion et au fonctionnement ensuite en routine du portail.	Collaboration DGS et ANSM, avec l'accompagnement de l'ASIP	Immédiate
2	Le tirage au sort exigé par la loi Jardé sera opéré au moment du dépôt, au sein du portail commun, qui sera paramétré pour exclure le CPP le plus proche ou implanté dans le CHU où se trouve l'investigateur principal (ou coordinateur) du projet. Les DPI des membres du CPP désigné seront accessibles sur le portail. Une doctrine commune devra être élaborée pour concilier au mieux expertise et maîtrise des conflits d'intérêts.	ANSM et CN-CERPP	Paramétrage à prévoir au cahier des charges du portail (reco 1)
3	L'analyse réalisée par la mission conduit à rejeter l'hypothèse d'une fusion des CPP en un comité national professionnalisé, pour des raisons tant financières que d'absence de faisabilité technique, politique, matérielle, de délais contraints et de distorsion dans l'esprit ayant fondé depuis la loi Huriet de 1988 les avis des comités de protection des personnes.	DGS	Immédiate
4	La mission recommande la mise en œuvre immédiate d'un scénario réunissant : - Le maintien des CPP actuels, puis progressivement la réduction limitée de leur nombre en fonction d'une réflexion commune ARS-CPP pour identifier les possibilités de répartition plus équilibrée et harmonieuse dans la région ; - La constitution d'une commission nationale, ainsi que l'a prévue la loi Jardé, assurant un rôle de pilotage sur le réseau des CPP et visant la coordination et l'harmonisation des pratiques ; - La désignation claire et l'adaptation éventuelle, en tant que de besoin, des CPP et du CCTIRS comme instances chargée de l'éthique des recherches ; - Le maintien (voire le renforcement tel que recommandé par le rapport BRAS) du CCTIRS comme instance chargée de préparer les décisions de la CNIL sur les recherches de catégorie 3 Jardé.	DGS	Immédiate

⁴⁵ Agence des systèmes d'information partagés de santé

5	Renforcer la tutelle, fonctionnelle mais non financière, régionale des CPP par l'ARS : mettre en place dès le début 2014 un programme national d'évaluation de leur activité par chaque ARS et de réflexion sur l'évolution de leur répartition au sein de chaque région.	DGS et SG-ARS	Premier semestre 2014
6	Envisager, une fois que seront stabilisés le rôle, les missions et les ressources de l'ANSM sur le champ des recherches sur la personne humaine après l'adoption du futur Règlement Européen, les conditions éventuelles d'un transfert de la tutelle des CPP à l'ANSM. Cette réflexion pourra être conduite par le groupe de travail évoqué à la recommandation n°7.	DGS-ANSM	Fin 2014
7	Constituer rapidement, en lien avec la stratégie nationale de santé et la stratégie nationale de recherche, un groupe de travail interministériel destiné à préciser les missions de la commission nationale de recherches sur la personne humaine, incluant celles que propose le présent rapport et en adapter, le cas échéant, la composition en préservant la représentation des comités de protection des personnes. Créer cette commission avant le deuxième semestre 2014	DGS	Immédiate
8	Désigner à l'occasion du prochain texte législatif les actuels comités de protection des personnes sous l'appellation « comités d'éthique de la recherche et de protection des personnes » CERPP.	DGS	Prochain texte législatif pouvant accueillir la mesure
9	Revenir sur le transfert des recherches non interventionnelles aux CPP et maintenir leur évaluation par le CCTIRS, qui doit être renforcé ainsi que recommandé par le rapport BRAS.	DGS et DGRI	Prochain texte législatif pouvant accueillir la mesure
10	Sous réserve d'une analyse plus approfondie sur ce qui doit être attendu en terme d'avis éthique sur les études entrant dans la catégorie 3 de la loi Jardé, considérer le CCTIRS comme un comité d'éthique de la recherche et de protection des personnes, et faire le cas échéant évoluer ses missions afin que sa légitimité sur ce champ soit reconnue, y compris à l'international. Le renommer « Comité d'éthique des recherches non interventionnelles, de protection des personnes et de leurs données de santé », avec l'acronyme CERNIPP.	DGRI	Prochain texte législatif pouvant accueillir la mesure
11	Préserver au sein du programme (ex-BOP) 204 les moyens de fonctionnement suffisants pour les CPP sous une forme individualisée, et « sanctuarisée » au sein des crédits de santé publique.	DGS	Immédiate
12	La DGS, la DGOS et surtout les ARS doivent s'impliquer pour trouver des solutions de reclassement dans des statuts de personnel permanent les mieux adaptées aux situations individuelles des personnels affectés dans les CPP qui le nécessitent.	DGS, DGOS, ARS	Premier semestre 2014

13	Etablir, sans contrainte administrative supplémentaire, une contribution financière proportionnelle aux amendements déposés par les promoteurs au titre de la compensation de la surcharge de travail ainsi occasionnée. La voie d'un versement par les promoteurs en fin de semestre, sans exigence de récépissé, d'une contribution ou de frais de dossier par amendement déposé, d'un montant similaire à celle qu'ils paient dans les autres pays, versée selon les circuits budgétaires possibles à l'ANSM, la DGS ou la CNAMTS, doit être recherchée par les instances administratives (collaboration DGS, DGOS, DSS, direction du Budget, CGéFi).	DGS, DGOS, DSS, direction du Budget, CGéFi	Premier semestre 2014
14	Rappeler par voie de circulaire les règles budgétaires s'appliquant aux CPP, notamment l'absence d'applicabilité du décret GBCP et de soumission à une comptabilité budgétaire publique. Prévoir un outil de simplification de type CESU pour les indemnités perçues par les rapporteurs et les membres, pouvant le cas échéant s'appliquer à tous les experts sollicités par les instances publiques	DGS, DB et CGéFi	Immédiat
15	Les comités de protection des personnes ont une vocation généraliste, mais peuvent recourir en tant que de besoin à une expertise externe : une liste de spécialistes, construite et évaluée par les CPP eux-mêmes, doit être rendue disponible au sein du portail commun.	DGS (cahier des charges du portail) – CN-CERPP (élaboration et gestion de la liste)	Courant 2014
16	Engager, par le groupe de travail évoqué en recommandation n°5 ou par un groupe ad'hoc, dès l'adoption du prochain Règlement Européen sur les essais cliniques, un travail commun entre institutions et membres des comités visant à la mise en œuvre du scénario, décrit dans le présent rapport, de mutualisation des fonctions support et moyens techniques, assortie de la désignation nationale d'équipes en régions composées sur le modèle des actuels CPP.	DGS	Troisième trimestre 2014
17	Définir une procédure de traitement des déclarations d'effets indésirables graves inattendus entre ANSM et CPP et supprimer l'obligation de déclaration systématique de tous les EIGI aux CPP, en gardant la seule déclaration semestrielle.	DGS-ANSM	Immédiate (puis régularisation juridique dans prochain texte)
18	Mettre à disposition des comités les évaluations réalisées en amont permettant d'accélérer leur propre évaluation.	DGS-DGOS-DGRI	Immédiate
19	Confier à la commission nationale des recherches CN-CERPP la mission de fixer un délai minimal à respecter avant tout dépôt d'amendement, et de définir, des procédures accélérées (type « fast-track ») pour une liste d'études définies. Prévoir la possibilité pour les comités de donner un « <i>avis favorable sous réserve</i> » réputé respecter les délais mais laissant ouverte la possibilité de corrections ultérieures.	DGS et CN-CERPP	Deuxième trimestre 2014

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Le Directeur de cabinet

CAB CTS – DA/PR – Me. A. 13-2809

Paris, le 19 MARS 2013



Le Directeur de cabinet
de la Ministre des Affaires sociales et de la
Santé

à

Monsieur le Chef de l'Inspection générale
des Affaires sociales

Objet : Mission d'évaluation de la mise en place d'une instance unique d'évaluation des projets de recherches impliquant la personne humaine.

La loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite « loi JARDE » a instauré pour chaque projet de recherche, la désignation de manière aléatoire des comités de protection des personnes (CPP) chargés d'évaluer ces projets.

Historiquement, les CPP ont été créés au niveau régional car le législateur avait estimé que la proximité avec les équipes de recherche faciliterait l'évaluation de la qualité des équipes et l'adéquation des moyens. L'usage a conduit à une certaine spécialisation des comités et en effet à une forte proximité entre promoteurs et CPP, qui ont fait craindre un risque pour la protection du patient. Aussi, la loi JARDE a imposé la désignation par tirage au sort du CPP et créé une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine chargée de procéder à ce tirage au sort et d'harmoniser les pratiques des CPP.

Cette nouvelle mesure suscite de vives interrogations parmi les promoteurs industriels et institutionnels, parmi les investigateurs et les membres actuels des CPP. Ces interrogations portent notamment sur la capacité des CPP à expertiser des projets de recherche dont la diversité des champs d'investigation couvre tous les aspects de la médecine. Le recours à l'expertise externe au CPP prévue par la loi fait craindre un risque d'allonger les délais d'instructions et de nuire à l'attractivité de la France en matière de recherche clinique. Les 39 CPP sont très hétérogènes quant à leur mode de fonctionnement,¹ et requièrent un niveau d'expertise de plus en plus complexe.

Je vous demande donc d'étudier :

- ✓ Les différentes modalités d'organisation du recours au CPP et notamment : la possibilité d'organiser le tirage au sort au niveau régional et non national et le bien fondé et la faisabilité de la création d'une instance unique d'évaluation des projets de recherche, en remplacement des 39 CPP, en tenant compte notamment des dispositifs analogues éventuellement présents dans d'autres pays européens; et d'en préciser les modalités de fonctionnement.

¹ Rapport n° 2005-125 de juillet 2005 La transformation des comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB) en comités de protection des personnes (CPP) en application de la loi du 9 août 2004.

2

- ✓ La nature de l'évaluation qui serait confiée au CPP : pertinence scientifique, méthodologie, protection des données et protection des personnes ; l'évaluation sous l'angle de la sécurité resterait opérée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches interventionnelles mentionnées au 1^o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
- ✓ La mission devra faire toute proposition qui puisse être de nature à optimiser les délais d'évaluation des projets de recherche.

Vous porterez une attention particulière à la concertation avec les professionnels de terrain de la recherche et en particulier, avec le groupe de travail chargé d'une mission sur le projet de décret d'application de la loi JARDE.

Vous voudrez bien me transmettre le rapport définitif dans un délai de trois mois.



Denis MORIN

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

Cabinet de la ministre des affaires sociales et de la santé

Pr Djillali ANNANE, Conseiller pour l'enseignement médical et la recherche

Cabinet de la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche

Pr Yves LEVY, Conseiller spécial auprès de la ministre

Institutions

❖ **Direction générale de la santé (DGS)**

Pr Benoît VALLET, Directeur général de la santé

Dr Catherine CHOMA, Sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins PP

Philippe DE BRUYN, adjoint à la sous-directrice PP

Dr Anne-Marie GALLOT, chef du bureau qualité des pratiques et recherches biomédicales PP1

Jean-Yves LACOSTE, adjoint au chef du bureau PP1

Dr Sabine KENOUGH, médecin chargé de l'instruction des recherches biomédicales, PP1

Sonia ECARNOT, juriste PP1

❖ **Direction générale de l'offre de soins (DGOS)**

Pr Christian THULLIEZ, Conseiller médical du Directeur Général

Olivier LOUVET, Chef du Bureau Innovation et Recherche clinique (PF4)

Marie SENGELEN, bureau PF4

❖ **Groupe de travail sur le décret de la loi Jardé**

Pr François LEMAIRE, Président

Pr Eric BELLISSANT, Pharmacologue, PU-PH université Rennes 1, Directeur CIC de Rennes

Dr Patrick PETON, médecin, Président du CPP de Nancy

Philippe AMIEL, sociologue, IGR

Mihaela MATEI, juriste, AP-HP

❖ **Secrétariat Général des ministères des affaires sociales**

Pierre-Louis BRAS, Secrétaire général

❖ **Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services Ministère du redressement productif (DGCIS)**

Bénédicte GARBIL, chef du Bureau Industries de Santé, Biotechnologies et Agroalimentaire

Ellen BEAURIN GRESSIER, chargée de mission Affaires réglementaires

❖ **Direction générale pour la recherche et l'innovation (DGRI) et Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)**

Jean-Louis SERRE, Président du CCTIRS

Michèle GUILLEMOT, Secrétaire générale du CCTIRS, Présidente de l'ASCL (association sports, culture, loisirs), ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche

Estelle ECHARD, cellule bioéthique DGRI

❖ **Commission nationale informatique et libertés (CNIL)**

Edouard GEFFRAY, Secrétaire général

Frédérique LESAULNIER, Coordinatrice du service des affaires juridiques.

Hervé MACHI, Directeur des affaires juridiques

❖ **Contrôle général économique et financier (CGéFi)**

Marie-Laurence PITOIS PUJADE, Chef de mission de contrôle général économique et financier

❖ **Ministère des finances, Direction du Budget**

Aude VALERY, adjointe au chef du bureau Comptes sociaux et santé

❖ **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

Pr Dominique MARANINCHI, Directeur Général de l'ANSM

Dr Jean-Claude GHISLAIN, Directeur adjoint à la stratégie et aux affaires internationales.

Carole LE SAULNIER, Directrice des affaires juridiques et réglementaires

Cécile DELVAL, Directrice de l'évaluation.

❖ **Agence des systèmes d'information partagés de santé (ASIP)**

Jeanne BOSSI, Secrétaire générale

Bruno GROSSIN, Directeur d'études

❖ **Représentation française et Commission européenne**

Stefano SORO, Commission, chef d'unité médicaments humains et vétérinaires

Fabio DATRI, Commission, adjoint au chef d'unité, directeur en charge du règlement sur les essais cliniques

Dr Vincent HOUDRY, Conseiller santé, Représentation permanente de la France auprès de l'Union Européenne

Experts

Pr Claude HURIET, sénateur honoraire, ancien Président de l'Institut Curie, co-auteur de la loi Huriet-Sérusclat de 1988

Pr Olivier JARDÉ, ancien député, auteur de la loi Jardé de 2012

Pr Philippe JUVIN, député européen, Maire de la Garenne-Colombes, « shadow rapporteur » pour le Règlement européen

André LOTH, Directeur de projet, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)

Pr CHASSANY, Professeur de thérapeutique, ancien membre de CCPPRB depuis 1990, Hôpital Saint-Louis, coordonateur médical du pôle recherche clinique de l'AP-HP

Jacques DEMOTES, ECRIN Coordinator (European Clinical Research Infrastructure Network), INSERM, Institut Thématique Santé Publique

Gérard PELE, ancien chef de bureau chargé de la recherche à la DGS, membre de CPP

Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM)

Dr Jean-Marie FAROUDJA, Président de la section Ethique et Déontologie du Conseil national, ancien membre de CCPPRB Aquitaine

Caroline HERON, conseillère juridique, responsable de la section Ethique et Déontologie

Francisco JORNET, conseiller juridique

Collectif interassociatif sur la santé (CISS)

Sylvain FERNANDEZ-CURIEL, Chargé de mission santé,
Christophe DEMONFAUCON, représentant des usagers en CPP (IdF 6), administrateur collectif
IDF, AFTOC

Promoteurs et acteurs institutionnels/académiques**❖ INSERM/AVIESAN**

Dr LEVY-MARCHAL, Responsable du Pôle Recherche Clinique de l'Institut Santé Publique
d'Aviesan

Sonia GUEGUEN, responsable adjointe du Pôle Recherche Clinique, en charge de la
promotion

Dr Guy-Robert AULELEY, directeur adjoint du Pole Recherche et Innovation de l'INCa

Une représentante de l'ANRS

❖ FHF

Pr Jean SIBILIA, président du CNCR, PU-PH, doyen de la faculté de Strasbourg

Dr Valérie PLATTNER, (HCL) animatrice de la CPI (coordination des promoteurs
institutionnels), et coordinatrice du groupe "qualité de la promotion" du CNCR

Dr Elisabeth DEVILLIERS, Directrice du GCS CNCR, PH à Dijon

Pr Norbert IFRAH, Past-Président CNCR

❖ UNICANCER

Christian CAILLIOT, Directeur de la Recherche

Anne-Laure MARTIN, Directrice de la Recherche Clinique et translationnelle

François DENJEAN, Directeur scientifique et des relations internationales

Béata JUZYNA, Directrice adjointe opérations cliniques, assurance qualité

Noureddine AÏT- RAHMOUNE, Responsable affaires réglementaires, chef de projet EORTC

Promoteurs et acteurs industriels**❖ LEEM**

Dr Catherine LASSALE, Directeur des affaires scientifiques

Claire SIBENALER, Direction des affaires scientifiques, Directrice études cliniques, chargée
de mission résidus de médicaments dans l'environnement, expérimentation animale

Soizic COURCIER, Présidente du Groupe de travail « attractivité » – Directeur médical,
GlaxoSmithKline

❖ SNITEM

Pascale COUSIN - Directeur affaires technico-réglementaires, coordinateur groupe essais
cliniques

Cécile FOURET - Responsable affaires réglementaires, Medtronic

Isabelle FONTES - Directeur Affaires médicales France et Benelux - Abbott Vascular

Michèle BERREBI - Responsable des Etudes Cliniques – HexacathFrance

❖ Contract Research organizations (CROs)

Dr Denis COMET, Président de l'AFCROs

Véronique MARTY, Secrétaire permanente de l'AFCROs

Martine CARTIER, Directrice des opérations cliniques France ICON

Sandrine ELBILLIA, ARC manager ICON

Anne Sophie GRENIER VIENNE, manager « study start-up » ICON

Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCP)

Dr Elisabeth FRIJA, Présidente CNCP, Trésorière du CPP IdF 1 (Hôtel Dieu)

Philippe RUSCH, biophysicien, trésorier, Vice-Président du CPP Sud-Est 1 (St-Etienne), représentant des CPP à la Commission européenne, titulaire

Dr Thierry DELANGRE, neurologue, secrétaire général de la CNCP, Secrétaire du CPP Nord-Ouest 1 (Rouen), représentant des CPP à la Commission européenne, suppléant

Comités de protection des personnes visités par la mission**❖ CPP Ile de France VI (La Salpêtrière)**

Dr Laurent CAPELLE, Président, Neurochirurgien

Anne-Laure MORIN, Vice-Présidente, Docteur en droit

Pr Nathalie BRION, pneumologue et pharmacologue, Thérapeute

Christophe DEMONFAUCON, Représentant des associations agréées de malades

Micheline DENANCE, UFC-Que choisir, Représentante des associations agréées d'usagers du système de santé

Clarisse GOUDIN, Avocate

Marie-Cécile MASURE, Psychologue hospitalier

Dr Thang NGUYEN-KHAC, médecin généraliste

Michelle MEUNIER-ROTIVAL, Chercheur en génétique

Dr Marie-Hélène FIEVET, Pharmacien hospitalier

Agnès MARSOUK, permanente

❖ CPP Sud-Ouest et Outre Mer IV (Limoges)

Dr Claire DEMIOT - Présidente du CPP, Pharmacien MCU-PH

Dr Dominique MALAUZAT - vice-Président du CPP, psychiatre, Président de l'espace éthique régional

Claire BAHAN épidémiologiste

Murielle GIRARD, Ingénieur de recherche Hôpital psy

Bernard ESPIGAT

Martine DEMARTIAL, MCU,

Monsieur Bertrand MARTY - comptable public du CPP

Cécile COURIVAUD - secrétaire

❖ CPP Sud-Est IV (CRLCC Léon Bérard, Lyon)

Dr. David PEROL, Président médecin méthodologiste

Mme Pascale CHIFFE-COSTANZO, Vice-Présidente, neuropsychologue

Dr. Daniel ESPINOUSE, Secrétaire général médecin oncologue

Odette MARITAZ, gestionnaire administrative et scientifique du Comité

❖ CPP Ouest V (Rennes)

Gaëlle COSTIOU, présidente, juriste

Jean-Michel REYMANN, vice-président, PH, personne qualifiée en matière de recherche et de biostatistique

Dr Aude MOUNIER pharmacien mis à disposition du comité

Marie-Noëlle BELLOIR, trésorière, cadre de santé, DU éthique

❖ CPP Ouest II (Angers)

Yann BUBIEN, Directeur général du CHU d'Angers

Pr Bertrand DIQUET, Laboratoire de Pharmacologie, CHU Angers

Pr Maurice AUDRAN, Service de Rhumatologie, CHU Angers

Pr Gilles GUY Neurochirurgien retraité du CHU d'Angers

Mme Anne-Lise SEPTANS-POIRIER Centre d'Evaluation Clinique en Oncologie, Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin

Dr Sigismond LASOCKI, Service d'Anesthésie Réanimation, CHU Angers

Dr Frédéric MOAL, Pharmacien, CHU Angers
Dr Valérie Daniel, Pharmacien, CHU Angers
Véronique PINEAU, Avocate au Barreau d'Angers
Philippe RANGÉ, Avocat au Barreau d'Angers
Pr Antony TAILLEFAIT, Professeur Agrégé en Droit Public
Emmanuelle PINEAU, Avocate au Barreau d'Angers
Dominique CARTRON-LAUNAY, Présidente de l'Association "Soleil AFELT"

❖ **Ancien CPP Ile-de-France IX (Hôpital Henri Mondor, Créteil)**

Dr Françoise ROUDOT-THORAVALL, Pôle Recherche Clinique - Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil, ancienne Présidente du CPP
Pr Frédéric GALACTEROS, Responsable unité maladies génétiques du globule rouge, Hôpital Henri Mondor, ancien président de CPP
Florence CANOUI-POITRINE, MCU-PH en santé publique

Nous adressons également nos plus sincères remerciements à la Délégation aux affaires européennes et internationales (DAEI) et aux conseillers des affaires sociales (CAS) ayant répondu à l'enquête internationale :

Jean THIEBAUD, DAEI - Chef de la mission ressources, animation et synthèses
Catherine BORSI, DAEI, mission des ressources, de l'animation et des synthèses
Jacques SIMBSLER, CAS Allemagne - Assistante : Anastasie DUTELL
Annie THOMAS, CAS Espagne - Assistante : Aliénor FRANCOIS
Valérie GERVAIS, CAS Italie – Assistante : Corinne CILIBERTO
France HENRY-LABORDERE, CAS Royaume-Uni - Assistante : Kate WRIGHT - Attachée scientifique adjointe : Claire MOUCHOT
Fabrice PERRIN, CAS Suède - Assistante : Susanna NYTELL
Claire AUBIN, CAS Etats-Unis - Assistante : Yvonne PEREZ-MIRENGOFF
Elvire ARONICA, CAS Chine - Assistante : Xin Yi CAO-DIOT
Rodolphe MONNET, CAS Inde

Nous remercions par ailleurs les membres de CPP qui ont répondu à l'enquête et les correspondants dans les ARS ayant apporté des éléments complémentaires

**ANNEXE 1 : ENQUETE INTERNATIONALE
REPONSES DES CONSEILLERS SOCIAUX
DES AMBASSADES**



DELEGATION AUX AFFAIRES EUROPEENNES ET INTERNATIONALES
Mission des ressources, de l'animation et des synthèses
Réseau des conseillers pour les affaires sociales



Les Comités de Protection des Personnes ou « comités d'éthique »

Éléments d'information et de comparaison sur l'évolution des "comités de protection des personnes" (CPP) - équivalents des "comités d'éthique" prévus par la Directive 2001/20/CE - chargés d'évaluer les projets de recherches cliniques, modalités d'organisation du recours à leur évaluation, la nature et l'optimisation des délais de cette évaluation.

(Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni, Suède, Danemark, Finlande, Chine, Etats-Unis, Canada, Inde)

Document interne – Diffusion restreinte

Septembre 2013

La délégation aux affaires européennes et internationales s'efforce de diffuser des informations exactes. Toutefois, elle ne peut en aucun cas être tenue responsable de l'utilisation et de l'interprétation de l'information contenue dans ce document.

SOMMAIRE

Saisine de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS)	7
Questionnaire	8
Réponses pour ce qui concerne la France	9
En Allemagne	10
<i>En Allemagne existent deux catégories de structures.....</i>	<i>10</i>
<i>Le cadre juridique prévoit donc différentes catégories de comités</i>	<i>10</i>
<i>Il existe actuellement 52 Comités d'éthique locaux, qui relèvent de l'autorité du Groupe de travail sur les comités d'éthique médicaux.....</i>	<i>10</i>
<i>Toute recherche biomédicale impliquant des sujets humains nécessite la rédaction d'un protocole qui doit être soumis à un comité d'éthique médicale.....</i>	<i>11</i>
<i>Les dernières modifications des règles juridiques concernant les médicaments (2004, 2009) et les produits médicaux (2002, 2010) ont élargi et densifié leurs compétences.....</i>	<i>11</i>
<i>Ainsi, beaucoup de chercheurs considèrent que le recours à un Comité d'éthique constitue en termes d'avantages-inconvénients, une contrainte excessive ainsi qu'une atteinte à leurs droits fondamentaux de pouvoir disposer de la liberté dans leurs recherches scientifiques.....</i>	<i>11</i>
<i>Le Conseil d'éthique au niveau fédéral est juridiquement et financièrement indépendant des pouvoirs exécutifs, législatifs et judiciaires, ainsi que les 52 Comités d'éthique régionaux.....</i>	<i>12</i>
<i>Chaque Comité d'éthique régional perçoit des redevances couvrant l'ensemble des frais découlant de la mise en place et du fonctionnement des comités d'éthique.</i>	<i>12</i>
<i>Un Comité d'éthique ne peut posséder un budget propre, et ses dépenses de fonctionnement sont donc imputées sur le budget d'une fondation privée.....</i>	<i>12</i>
<i>C'est au Conseil d'éthique allemand de faire le lien entre l'ensemble des comités d'éthique régionaux et d'assurer, dans le cas d'un recours, le rôle d'une instance d'appel.....</i>	<i>13</i>
En Espagne	14
<i>Les 3 types de comités d'éthique en Espagne</i>	<i>14</i>
<i>Le comité de bioéthique d'Espagne</i>	<i>14</i>
<i>Les 32 comités éthiques locaux de la recherche clinique.....</i>	<i>15</i>
<i>Les 52 comités locaux d'éthique et d'assistance.....</i>	<i>15</i>
En Italie	16
<i>En Italie, « les comités d'éthique » s'appellent « comitati etici ».....</i>	<i>16</i>
<i>On estime qu'à la fin de cette phase, les comités d'éthique seront environ une centaine.</i>	<i>16</i>
<i>Le comité d'éthique compétent pour une recherche est désigné par le promoteur, en conformité avec la Directive 2011/20/CE.....</i>	<i>16</i>
<i>Les membres des comités d'éthique occupent leur fonction pendant 3 ans, et leur mandat ne peut pas être renouvelé deux fois de suite.</i>	<i>17</i>
<i>Le comité d'éthique doit délivrer son propre avis avant le début de chaque expérimentation pour laquelle il a été consulté. En cas d'avis négatif, l'essai clinique ne peut pas être entamé.....</i>	<i>17</i>
<i>La mission des comités d'éthique consiste à garantir la protection des droits, de la sécurité, du bien-être des personnes en expérimentation et de fournir une garantie publique de cette protection.</i>	<i>17</i>

En outre, les résultats des expérimentations ne sont pas commercialisés.	18
Le dernier délai pour permettre aux régions de réorganiser les comités d'éthique a expiré le 30 juin 2013	18
Le Décret Balduzzi a pour but d'assouplir et d'accélérer les procédures d'expérimentation en Italie. Une première réorganisation avait déjà été prévue par la Loi du 8 novembre 2012 n.189.	18
Au Royaume-Uni	19
Les comités d'éthique tels que prévus par la Directive 2001/20/CE s'appellent « Research Ethics Committees » (REC), reconnus par l'United Kingdom Ethics Committee Authority.	19
Au 19 juin 2013, on comptait au Royaume-Uni 99 Research Ethics Committees (REC), dont 69 en Angleterre, 11 en Ecosse, 8 au Pays de Galles et 3 en Irlande du Nord.	19
Quel que soit le type de recherche, les sponsors de la recherche peuvent choisir librement le comité auprès duquel ils déposent leur demande : dans la plupart des cas,	20
La mission principale est de protéger et de promouvoir les intérêts des patients et du grand public dans le cadre de la recherche en santé.	20
Le financement des comités d'éthique est exclusivement public et relève du Ministère de la Santé	20
Un avis favorable au projet de recherche est obligatoire pour que celle-ci puisse avoir lieu sauf pour la recherche sur les tissus humains.....	20
En cas d'avis défavorable, il existe une procédure de recours : les sponsors de la recherche disposent de 90 jours pour faire appel (un seul appel est possible).	21
Plusieurs réformes importantes ont été engagées dans le champ des comités d'éthique, à la fois pour améliorer la qualité du service mais aussi pour réduire les coûts d'examen, dans un contexte budgétaire très contraint.....	21
En Suède	22
Il existe en Suède des « comités régionaux d'éthique sur la recherche » et un « Comité national d'éthique ».	22
Au total, la Suède compte six comités régionaux d'éthiques sur la recherche »,	22
Elle dispose également d'un Comité national d'éthique, situé à Stockholm (Institut Karolinska).	22
Les membres du comité national et des comités régionaux, placés sous la responsabilité du ministre de l'éducation,	22
Les comités nationaux et régionaux sont totalement indépendants (juridiquement et financièrement) bien qu'ils puissent être soutenus administrativement par les universités.	23
Les comités régionaux sont financés par le produit de taxes (affectées)	23
L'évaluation éthique est obligatoire pour tout projet de recherche dès lors qu'il suppose des interventions ou des méthodes susceptibles d'avoir une influence physique ou mentale sur les personnes associées au projet.	23
Si le Comité national peut se prononcer sur les décisions controversées prises par les comités régionaux, il est aussi une 'instance d'appel,	23
Chaque comité régional est autonome et souverain à l'occasion des avis qu'il peut rendre (aucun lien hiérarchique avec le comité national).	23
En outre, les comités régionaux collaborent entre eux et ont constitué un réseau destiné à échanger et mutualiser des informations,	23
Au Danemark	24
Il existe au Danemark des « comités régionaux éthiques et scientifiques, ainsi qu'un « Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale.	24
Au total, onze comités régionaux et un comité national il existe 9 comités régionaux d'éthique, auquel s'ajoute le Comité national sur la recherche biomédicale.	24
Les « comités régionaux éthiques et scientifiques sont mis en place par les conseils régionaux,	24
Le « Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale » relève de la responsabilité du ministère de l'Intérieur et de la santé.	24
Le Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale est composé de treize membres :.....	24

<i>Les comités régionaux sont des autorités indépendantes.</i>	24
<i>Les comités régionaux sont financés par les conseils régionaux mais également par le produit de taxe</i>	24
<i>Les comités régionaux ont pour mission première d'autoriser, au Danemark, tout projet de recherche impliquant des êtres humains ou utilisant des tissus humains ou cellules humaines.</i>	25
<i>Les comités régionaux peuvent le cas échéant faire appel à des experts si leurs membres ne peuvent eux-mêmes expertiser les projets de recherches dont ils ont été saisis.</i>	25
<i>Le Comité national est aussi une instance d'appel.</i>	25
En Finlande	26
<i>En Finlande, les "comités d'éthique" créés en application de la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques sont des comités régionaux d'éthique.</i>	26
<i>9 comités régionaux d'éthique, auquel s'ajoute le Comité national d'éthique sur la recherche médicale.</i>	26
<i>Chaque comité régional d'éthique, rattaché auprès du centre hospitalier universitaire, est responsable de l'évaluation de la recherche réalisée en matière d'essais cliniques.</i>	26
<i>Le Comité national d'éthique sur la recherche médicale (TUKIJA) est financé par le produit des redevances (taxes) sur les avis rendus par le Comité.</i>	27
<i>Sans avis favorable des comités d'éthique précités, aucun projet de recherche médicale ne peut être lancé en Finlande.</i>	27
<i>Le Comité national détient l'expertise concernant l'éthique sur la recherche, en rendant aussi des avis sur les projets d'essais cliniques rejetés précédemment par les comités régionaux.</i>	27
Aux Etats-Unis	28
<i>Toute étude clinique, mais aussi toute étude sur des personnes doit être approuvée, évaluée et contrôlée par un Institutional Review Board (IRB)</i>	28
<i>Toute institution de recherche peut se doter de son propre IRB, voire de plusieurs, chacun étant alors spécialisé dans un domaine médical particulier.</i>	28
<i>Les IRB sont régis par la loi fédérale américaine,</i>	29
<i>Les membres des IRB sont parfois payés par l'institution de recherche à laquelle ils sont rattachés; parfois, ils sont volontaires.</i>	29
<i>Des voix s'élèvent contre les conflits d'intérêts entre les chercheurs et les industries du monde de la santé d'une part et les IRBs d'autre part.</i>	29
Au Canada	31
<i>Il existe un comité d'éthique de la recherche qui est partagé entre le ministère canadien de la santé (Santé Canada) et l'Agence de la Santé publique du Canada (ASPC).</i>	31
<i>Des comités d'éthique sont déclinés dans toutes les provinces.</i>	31
En Chine	32
<i>Il existe en Chine des comités d'éthique pour la recherche biomédicale.</i>	32
<i>Les comités d'éthique installés par le Ministère de la santé et des autorités sanitaires locales sont des structures de conseil en éthique médicale, composés d'experts.</i>	33
<i>Les comités d'éthique sont des organisations indépendantes</i>	33
<i>Beaucoup de comités d'éthique des établissements sont confrontés à des difficultés financières.</i>	33
<i>Les avis que peut donner le comité d'éthique s'imposent (suspension et/ou d'arrêt de projets)</i>	33
<i>Les comités d'éthique installés par le Ministère de la santé et les autorités sanitaires provinciales sont des structures de conseil en éthique médicale.</i>	33
<i>Le texte sur les Méthodes d'examen éthique de la recherche biomédicale à l'égard des êtres humains est en cours de révision par la Commission nationale pour la santé et le planning familial (CNSPF).</i>	34

En Inde	35
<i>Les essais cliniques en Inde : un secteur florissant, émaillé de scandales et à l'avenir assombri</i>	<i>35</i>
La corrélation entre la meilleure protection juridique des brevets et la croissance des essais cliniques	35
Les scandales à répétition sur des essais cliniques douteux sinon illégaux	36
- Le fait cristalliseur : les essais cliniques illégaux de Indore en 2011 (Madhya Pradesh)	36
- Le fait déclencheur : la décision de la Cour Suprême indienne de janvier 2013 sur la question de droit posé par une ONG du Madhya Pradesh	36
- La réponse du ministère de la santé	36
Vers un déclin des essais cliniques en Inde ?	37
<i>Mieux encadrer les essais cliniques par le renforcement des comités d'éthique</i>	<i>37</i>
Eléments préalables au lancement des essais cliniques :	37
Les comités d'éthique : organisation, fonctionnement et pouvoirs	37
- Responsabilités des comités d'éthique	38
- Désignation et organisation des comités d'éthique	38
- Le fonctionnement des comités d'éthique	39
- Le processus de décision	39
- Enregistrements et traçabilité	40
Les failles du dispositif	40
<i>L'obligation de mener des essais cliniques pour évaluer la bioéquivalence de médicaments n'est pas prévue par la loi alors qu'elle devrait légitimement l'être</i>	<i>41</i>
Annexe : tableau récapitulatif du processus d'approbation des essais cliniques en Inde	41

Saisine de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS)

Par lettre en date du 19 mars 2013, la ministre des affaires sociales et de la santé française a demandé à l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), de mandater une mission relative aux recherches cliniques et visant à étudier, en conséquence des évolutions adoptées dans la loi du 5 mars 2012 (« loi Jardé »), les différentes modalités possibles d'organisation du recours aux comités de protection des personnes (CPP) chargés d'évaluer les projets de recherche impliquant la personne humaine (voir en annexe une synthèse sur le cadre juridique actuel en France et son évolution).

Cette loi réaffirme le principe, posé pour les recherches médicamenteuses par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments, que tout projet de recherche sur l'homme soit :

- autorisé par l'autorité compétente, à savoir en France l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- visé par un comité évaluant la protection des personnes soumises à ces recherches.

La nouvelle loi de 2012 modifie toutefois le principe de la désignation du comité chargé de l'évaluation d'une recherche donnée, exigeant que cette désignation fasse l'objet d'un tirage au sort.

La ministre attend ainsi de la mission IGAS qu'elle étudie les différentes modalités d'organisation du recours aux comités de protection des personnes (CPP) chargés d'évaluer les projets de recherche impliquant la personne humaine. La mission devra envisager trois options, en tenant compte d'exemples européens existants :

- Tirage au sort national ;
- Tirage au sort régional ;
- Création d'une instance unique en remplacement des actuels 39 comités de protection des personnes existants en France.

Elle devra également préciser la nature de l'évaluation confiée au(x) CPP : aujourd'hui, ces instances évaluent tant la pertinence scientifique et la méthodologie de la recherche que la protection des données et des personnes (les questions de sécurité sanitaire relevant quant à elles de l'ANSM). Des propositions visant à optimiser les délais d'évaluation des projets de recherche devront être formulées.

Ces travaux ne peuvent être conduits sans connaître l'organisation retenue par les principaux pays européens sur ce champ.

Il serait très utile à la mission de disposer des éléments de réponse au questionnaire ci-après pour tous les **pays européens** pouvant y répondre, s'agissant de l'application d'une directive de 2001, dont la révision est en cours par un projet de Règlement déjà bien avancé.

Dans la mesure du possible des éléments en provenance de la **Chine**, de **l'Inde**, du **Canada** et des **USA** seraient également très utiles.

Questionnaire

1. Comment s'appellent les « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments ? Existe-t-il d'autres types de comités chargés de la protection des personnes dans les recherches cliniques (médicamenteuses ou autres) ?
2. Quel est le nombre de ces comités sur le territoire ?
3. Quel est actuellement le mode de désignation du comité compétent pour une recherche donnée ? S'il existe plusieurs comités, le promoteur de la recherche peut-il choisir un comité particulier ? Si ce n'est pas le cas, qui choisit et en fonction de quels critères ?
4. Quelle est la composition du ou des comités et l'origine des membres ?
5. Quel en est le statut juridique et le mode de financement ?
6. Délivrent-ils un avis sur tout projet de recherches biomédicales ? Est-ce que cet avis doit être obligatoirement favorable au projet de recherche pour que celle-ci continue ?
7. Quelles sont les missions de ces comités ?
8. Quel est leur rôle, notamment :
 - S'assurent-ils notamment de la pertinence scientifique de la recherche ?
 - De la qualité de la méthodologie ?
 - De la qualité de l'information et du recueil du consentement du patient ?
9. Recours : En cas d'avis défavorable, y a-t'il un recours ?
10. Avez-vous adopté récemment des réformes dans ces domaines ? Avez-vous engagé des travaux en vue d'une réforme dans ces domaines ? Si vous avez mis en œuvre une ou des réformes récemment dans ces domaines, quelles en ont été les motivations ?

Réponses pour ce qui concerne la France

1. Dénomination des « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments
En France, les comités d'éthique prévus par la Directive s'appellent « comités de protection des personnes ». Certains centres de recherche ont constitué en plus des « comités d'éthique ».
2. Nombre de comités d'éthique sur le territoire :
En France, il y a 39 comités de protection des personnes répartis sur le territoire national.
3. Désignation :
Le comité est choisi par le promoteur dans l'inter-région (*regroupement de plusieurs régions*) du lieu d'exercice de l'investigateur principal.
4. Composition :
14 membres titulaires et 14 membres suppléants pour moitié issus du milieu médico-scientifique et pour moitié issus de la société civile avec représentation des usagers.
5. Statut :
Statut sui generis. Il s'agit de personnes morales de droit public. L'Etat est responsable lorsque le comité commet une faute.
6. Financement :
Il s'agit maintenant d'un financement par l'Etat. Avant, le financement se faisait par l'AFSSAPS à partir des taxes versées par les industriels lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments ou de dispositifs médicaux.
Le budget global attribué à l'ensemble des comités est de 3,2 millions d'euros par an.
7. Missions :
Délivrer un avis sur tout projet de recherches biomédicales (qu'ils portent sur un médicament, sur un autre produit de santé ou hors produit de santé). Sans avis favorable d'un comité la recherche ne peut pas débuter.
Les comités se prononcent aussi sur la constitution et l'utilisation des collections d'échantillons biologiques humains.
8. Rôle :
Ils s'assurent notamment de la pertinence scientifique de la recherche, de la qualité de la méthodologie, de la qualité de l'information et du recueil du consentement.
9. Recours :
En cas d'avis défavorable, le promoteur dispose de 15 jours pour demander à ce que le ministre chargé de la santé désigne de manière aléatoire un autre comité pour un nouvel examen. Ce recours ne peut être demandé qu'une seule fois par projet.



En Allemagne

Conseiller pour les affaires sociales à Berlin : Jacques SIMBSLER
Assistante : Anastasie DUTELL

En Allemagne, la codification des critères scientifiques et éthiques de l'expérimentation sur l'homme découle du Code de Nuremberg (« **Nürnberger Kodex** »)¹, bien que précédé par les instructions gouvernementales allemandes établies dès 1931. Ces lignes directrices rassemblées en 14 sections s'avèrent encore actuellement appliquées et efficaces pour sécuriser tous les aspects du processus de mise en place de nouveaux traitements médicaux, ainsi que ceux destinés à faire des expériences scientifiques sur des êtres humains.

Comment s'appellent les « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments ? Existe-t-il d'autres types de comités chargés de la protection des personnes dans les recherches cliniques (médicamenteuses ou autres) ?

En Allemagne existent deux catégories de structures

- au niveau fédéral, le Conseil d'éthique allemand (« **Deutsche Ethikrat** ») a été créé en juin 2001 ;
- concernant chacun des 16 Länder, il existe également des **Comités d'éthique** (« **Ethikkommissionen** ») au niveau régional. Pour l'essentiel, les Comités d'éthique ont été créés dans le cadre de la Déclaration d'Helsinki relative à l'expérimentation sur l'être humain (1964) sur l'initiative de l'Association médicale mondiale, rectifiée notamment en 1975, qui constitue le premier encadrement majeur de la recherche après le Code de Nuremberg.

Le cadre juridique prévoit donc différentes catégories de comités

a) Les fondements juridiques des comités d'éthique en Allemagne se réfèrent au § 40 de l'article 1 de la Loi sur les médicaments (« **Arzneimittelgesetz - AMG** ») adopté lors de la 5^{ème} rectification de 1995, ainsi qu'au § 20 alinéa 1 de la Loi sur les produits médicaux (« **Medizinproduktegesetz - MPG** ») de 1994.

b) D'autre part, **au niveau régional**, des associations médicales régionales, des facultés de médecine et des universités peuvent juridiquement mettre en place des comités d'éthique, conformément au § 15 du Code déontologique des médecins (« **Musterberufsordnung für Ärzte** ») de 1988. Les lois du Land délèguent la mise en place des règles juridiques aux chambres régionales de l'ordre des médecins et des universités en adaptant les règles statutaires.

Quel est le nombre de ces comités sur le territoire ?

Il existe actuellement 52 Comités d'éthique locaux, qui relèvent de l'autorité du Groupe de travail sur les comités d'éthique médicaux

Ces comités d'éthique sont indépendants et peuvent avoir **3 origines possibles** :

¹ Le Code de Nuremberg est une liste de dix critères contenue dans le jugement du procès des médecins de Nuremberg (1946-1947). Ces critères indiquent les conditions que doivent satisfaire les expérimentations pratiquées sur l'être humain pour être considérées comme « acceptables ».

- soit liées aux facultés de médecine dans le cadre universitaire,
- soit en lien au niveau régional avec l'ordre des médecins (en Allemagne, chacun des 16 ordres des médecins régionaux a une autorité souveraine dans le cadre du Land concerné),
- soit en tant que structure émanant de l'un des 3 Länder de Berlin, de Brême et de Saxe-Anhalt.

Le rôle des comités d'éthique locaux est double : d'une part, ils sont un organe de réflexion qui a pour mission de définir la ligne éthique de la pratique d'une institution hospitalière et d'apporter une aide à la décision lorsqu'un médecin éprouve des difficultés d'ordre éthique dans une démarche diagnostique ou le traitement d'une maladie. D'autre part,

Toute recherche biomédicale impliquant des sujets humains nécessite la rédaction d'un protocole qui doit être soumis à un comité d'éthique médicale.

Par conséquent, c'est leur devoir et leur droit d'émettre des avis sous forme de conseils et de jugement de valeur sur les plans de l'éthique et du droit pour les projets de recherche en rapport avec des êtres humains, concernant l'épidémiologie, la recherche clinique et les services de santé.

Les dernières modifications des règles juridiques concernant les médicaments (2004, 2009) et les produits médicaux (2002, 2010) ont élargi et densifié leurs compétences.

Les Commissions d'éthique ont obtenu dans ces deux domaines le statut d'une autorité de régulation. Ceci a également eu des conséquences sur les fonctions inchangées de « **Comité de consultation** ».

Concernant le Conseil d'éthique allemand, situé à Berlin, il a pour objet de constituer un conseil indépendant d'experts qui « explore les questions éthiques, sociales, scientifiques, médicales et juridiques ainsi que les conséquences probables pour l'individu et la société, qui sont liées à la recherche et le développement, en particulier dans le domaine des sciences de la vie et leur application à l'homme suite »

Les 26 membres sont proposés à part égale par le gouvernement fédéral et le parlement et nommés par le président du Bundestag. Selon cette procédure, « **différentes approches éthiques et un ensemble pluriel d'opinions doit être représentés** ». L'indépendance doit être assurée, notamment en interdisant l'appartenance au Parlement et au Gouvernement.

Quel est actuellement le mode de désignation du comité compétent pour une recherche donnée ? S'il existe plusieurs comités, le promoteur de la recherche peut-il choisir un comité particulier ? Si ce n'est pas le cas, qui choisit et en fonction de quels critères ?

Concernant la composition des 52 Comités d'éthique, la majorité d'entre eux (soit 94%) fonctionnent dans le cadre d'un statut juridiquement conforme et ayant été officiellement publié.

En raison des statuts spécifiques à chaque Comité d'éthique, les Comités peuvent avoir des effectifs très variables de 4 à 32 membres, avec une moyenne de 18. Si on les compare les uns aux autres, les comités s'avèrent très différents, composés de membres aux origines interdisciplinaires, bien que la proportion de médecins constitue la catégorie la plus nombreuse, et que le ou la Président(e) de tous les Comités s'avère être un médecin.

De nombreux chercheurs se sentent l'obligation d'avoir à présenter leurs projets à un comité d'éthique, et de ce fait d'avoir à supporter des délais de traitement administratif qui les retardent, ainsi que le risque de la transparence et d'une divulgation prématurée de résultats de recherches sensibles.

Ainsi, beaucoup de chercheurs considèrent que le recours à un Comité d'éthique constitue en termes d'avantages-inconvénients, une contrainte excessive ainsi qu'une atteinte à leurs droits fondamentaux de pouvoir disposer de la liberté dans leurs recherches scientifiques.

Par conséquent, le promoteur de la recherche va essayer soit d'éviter si possible de recourir à un Comité d'éthique, soit si cela s'avère incontournable, de choisir pragmatiquement celui qui lui semble le moins risqué et contraignant.

Quelle est la composition du ou des comités et l'origine des membres ?

Dans la majorité des statuts, il est prévu un représentant en pharmacologie, mais dans tous les cas il est requis un juriste. En plus des médecins, sont également répertoriés des représentants des techniciens

médicaux, des théologiens, des philosophes et des professions liées aux soins médicaux. Plus rarement sont également envisagés d'intégrer des personnalités de la société civile ou de l'assurance maladie.

Quel en est le statut juridique et le mode de financement ?

Le Conseil d'éthique au niveau fédéral est juridiquement et financièrement indépendant des pouvoirs exécutifs, législatifs et judiciaires, ainsi que les 52 Comités d'éthique régionaux

(le fait de pouvoir bénéficier pour certains Comités régionaux du soutien administratif de facultés de médecine dans le cadre universitaire est sans conséquence sur leur indépendance).

Les membres des Comités d'éthique régionaux sont intégrés suite à leur élection (pas de désignation ni de nomination) et ceci pour une durée de 3 ans maximum. Les membres ne sont pas rémunérés.

Le fonctionnement des institutions en Allemagne est fondamentalement basé sur le respect et la prééminence des règles de droit qui sont de la légitimité du Parlement (« Bundestag »), avec l'appui régulier de la Cour constitutionnelle pour trancher des cas concrets. Ainsi, même l'exécutif doit se conformer aux décisions juridiques du Parlement.

a. – Financement :

Chaque Comité d'éthique régional perçoit des redevances couvrant l'ensemble des frais découlant de la mise en place et du fonctionnement des comités d'éthique.

Un Comité d'éthique ne peut posséder un budget propre, et ses dépenses de fonctionnement sont donc imputées sur le budget d'une fondation privée.

Délivrent-ils un avis sur tout projet de recherches biomédicales ? Est-ce que cet avis doit être obligatoirement favorable au projet de recherche pour que celle-ci continue ?

En dehors de la recherche, c'est à dire dans le traitement médical, la participation des comités d'éthique dans le domaine du génie génétique sur des êtres humains n'est pas légalement obligatoire, mais seulement en lien avec les règles de la profession. Par exemple en se référant à des lignes directrices de l'Association médicale allemande (« *Bundesärztekammer* »), comme dans le cas particulier du transfert de gènes dans les cellules somatiques humaines, ainsi qu'aux conseils déontologiques des associations médicales régionales. Ces autorités médicales peuvent notamment exiger du médecin qu'il obtienne des conseils du Comité d'éthique avant d'appliquer certaines méthodes de traitement.

Enfin, dans certains cas particulièrement sensibles, les experts requis par les comités d'éthique doivent avoir bénéficié d'une formation particulière. Comme dans le cadre des actes concernés par la loi sur la transplantation (TPG § 8), lorsque se présente le cas d'une donation entre vifs.

Quelles sont les missions de ces comités ?

Les missions du Conseil d'éthique allemand (« *Deutsche Ethikrat* »)

Le Conseil d'éthique allemand remplit une double fonction en tant que forum de dialogue et d'organe consultatif :

- dans son rôle en tant que forum pour le dialogue éthique, le Conseil d'éthique doit faire la synthèse entre ses positions juridiques, celui des références des discours scientifiques novateurs ainsi que promouvoir le débat public, notamment en organisant des événements publics.
- dans son rôle d'organe consultatif bioéthique, il est chargé de l'élaboration des positions et des recommandations concernant la politique et/ou l'action législative, soit de sa propre initiative, soit pour le compte du gouvernement fédéral et du Bundestag allemand.

Enfin, le **Conseil d'éthique allemand** doit également assurer la coopération avec d'autres comités d'éthique au niveau national et international.

Le Conseil d'éthique allemand présente au Bundestag et au gouvernement fédéral un **rapport annuel sur ses activités et l'état du débat public** (« *Jährlich Bericht über seine Aktivitäten und den Stand der gesellschaftlichen Debatte* »).

Parallèlement à la création du Conseil d'éthique allemand, le Parlement (« **Bundestag** ») a décidé de mettre en place son propre comité d'éthique de conseil, en tant que comité de surveillance parlementaire sur les débats concernant l'éthique allemande. Cette « Commission d'enquête du Parlement sur l'éthique et le droit en médecine » (« **Enquete-Kommission zu Ethik und Recht in der Medizin** ») est composée de députés de l'ensemble des partis représentés au Bundestag, en fonction de leur force numérique, et qui ont la prérogative de pouvoir nommer des experts supplémentaires.

b. - Les missions des Comités d'éthique régionaux

En Allemagne, les principaux thèmes traités par les Comités d'éthique régionaux concernent l'ensemble des problèmes et des questions relatives à la recherche médicale.

Les modes de saisine proviennent de membres ou groupes de personnalités extérieures. Il peut exister, selon les sujets à traiter, des Groupes de travail au sein d'un Comité d'éthique.

Il existe un dialogue suivi entre les comités d'éthique et l'exécutif, le rôle des Comités d'éthique étant pour l'essentiel de fournir des informations, des recommandations et des avis pour la recherche.

Certains prétendent que les comités d'éthique pour s'assurer de leurs missions, peuvent porter parfois atteinte aux droits individuels des personnes dans leurs recherches. Mais ils servent également à protéger le chercheur de lui-même, en cas d'ambition aveugle et excessive.

Quel est leur rôle, notamment :

- **S'assurent-ils notamment de la pertinence scientifique de la recherche ?**
- **De la qualité de la méthodologie ?**
- **De la qualité de l'information et du recueil du consentement du patient ?**

Les décisions des Comités d'éthique en Allemagne ont parfois des impacts sur la législation, mais n'influencent pas les décisions de justice.

Pour répondre à l'ensemble des questions posées par un dossier, le Comité peut faire appel à des expertises et/ou effectuer des consultations extérieures.

Recours : En cas d'avis défavorable, y a-t'il un recours ?

C'est au Conseil d'éthique allemand de faire le lien entre l'ensemble des comités d'éthique régionaux et d'assurer, dans le cas d'un recours, le rôle d'une instance d'appel.

Avez-vous adopté récemment des réformes dans ces domaines ? Avez-vous engagé des travaux en vue d'une réforme dans ces domaines ? Si vous avez mis en œuvre une ou des réformes récemment dans ces domaines, quelles en ont été les motivations ?

Non.

Enfin, selon les spécialistes, les défis les plus importants auxquels les Comités d'éthique vont être confrontés dans les 10 prochaines années, figurent l'internationalisation de la recherche, l'harmonisation et l'évolution des critères éthiques de base.



En Espagne

Conseillère pour les affaires sociales à Madrid : Annie THOMAS
Assistante : Aliénor FRANCOIS

Les 3 types de comités d'éthique en Espagne

Dans le domaine sanitaire en Espagne, les comités d'éthique sont des groupes de décision et/ou de réflexion dont l'objectif principal est d'aborder les problèmes éthiques qui surgissent dans les différents secteurs professionnels, dans l'intention d'offrir, des guides et des conseils pour aborder les différentes situations, des orientations pour la prise de décisions, d'établir des règles obligatoires, de superviser les actions nécessaires à mener à terme et d'analyser les conflits les plus habituels.

On rencontre en Espagne 3 types de comités d'éthique en fonction de leur finalité et de leurs caractéristiques.

- Le comité d'éthique national et les comités d'éthique régionaux (émanant des Communautés) ;

- Les comités éthiques locaux de la recherche, en relation avec un centre de recherche, une université ou une aire sanitaire ;

- Les comités locaux d'éthique et d'assistance.

Le comité de bioéthique d'Espagne

Il a été créé par la loi 14/2007, du 3 juillet (articles 77 et suivants) et est rattaché au Ministère de la Santé, des Affaires Sociales et de l'Egalité. Il s'agit d'un organisme collégial, indépendant et consultatif sur les différentes implications éthiques et sociales de la biomédecine et des sciences de la santé.

Ses principales fonctions sont d'analyser, d'émettre des rapports, des propositions et des recommandations sur les implications éthiques de la médecine et de la santé. Il établit aussi les principes généraux pour l'établissement de codes de bonne conduite dans la recherche scientifique (qui seront ensuite développés par les comités d'éthique de la recherche). Il représente l'Etat espagnol dans les forums et les organismes internationaux et supranationaux en relation avec la question de la bioéthique.

12 membres le composent, 3 sur proposition du Ministère de la Santé, 3 sur proposition des Ministères de la Justice, de l'Education et de l'Industrie et 6 sur une proposition concertée des 17 Communautés qui composent l'Espagne. Il s'agit de personnes de prestige dans le monde scientifique, juridique et bioéthique.

Le Service des Affaires Sociales a recueilli quelques commentaires, de la presse et d'experts sur le comité national.

Réguler l'équilibre nécessaire pour que le comité soit réellement un organe indépendant est une tâche compliquée, nos interlocuteurs en sont conscients. Mais pour certains, le législateur n'a pas réussi à remplir cet objectif.

D'abord, parce qu'au lieu de rattacher le comité au Ministère de la Santé, il aurait été souhaitable de le rattacher au Parlement, ainsi son indépendance vis-à-vis du gouvernement aurait été meilleure, ainsi que vis-à-vis du parti au pouvoir.

Ensuite, parce que la loi indique que les rapports, commentaires, recommandations du comité « peuvent être publiés » et que donc, il n'y a pas d'obligations de publication.

Puis, d'autres remarques indiquent que dans la situation où le gouvernement et les Communautés ont majoritairement la même couleur (c'est le cas aujourd'hui), il peut y avoir une même tonalité politique au sein du comité.

Enfin, le fait qu'il n'y ait pas de quota féminin instauré amène une sous-représentation des femmes dans un comité compétent pour traiter bien des points qui les concernent comme la maternité, l'avortement, des sujets très polémiques en Espagne.

Les 32 comités éthiques locaux de la recherche clinique

Leur nombre s'élève à 32.

Ils sont liés à un centre scientifique, une université ou une aire sanitaire, ils ont la responsabilité d'approuver ou de rejeter les projets de recherche de leur secteur d'influence. Leurs décisions sont obligatoires.

La norme réglementaire contenue dans les différents projets de financement de la recherche exige désormais que les recherches qui concernent les êtres humains, les expérimentations animales ou l'emploi d'agents biologiques d'origine humaine ou d'organismes génétiquement modifiés doivent respecter la loi en vigueur et doivent obtenir l'autorisation formelle du Comité d'éthique du centre où va se dérouler la recherche.

Ces centres sont organisés au sein du Réseau des comités d'éthique des universités et des organismes publics de la recherche : RCE (*Red de comités de ética de universidades y organismos públicos de investigación*). Liste communiquée en pièce jointe 2.

A signaler aussi, l'association nationale des membres des comités d'éthique de la recherche : ANCEI.

A titre d'exemple, en pièce jointe 3, les décisions du comité d'éthique de l'Université de Séville sur les principes éthiques qui doivent régir l'expérimentation avec les sujets humains.

Les 52 comités locaux d'éthique et d'assistance

Leur nombre s'élève à 52.

Il s'agit d'organes collégiaux de délibération avec un caractère multi disciplinaire pour conseiller et assister les patients, les professionnels de la santé et les équipes de direction des centres et institutions sanitaires. Ils ont comme objet de prévenir ou d'aider à la résolution des conflits.

Leurs recommandations, sauf pour des exceptions très concrètes, ne sont pas obligatoires. Bien que certains de ces comités aient acquis une excellente réputation comme celui de l'hôpital de Reus en Catalogne, les observateurs indiquent qu'ils sont peu consultés.

La faute pour beaucoup à la jeunesse de la bioéthique mais aussi à des lacunes dans la formation des professionnels.



En Italie

Conseillère pour les affaires sociales à Rome : Valérie GERVAIS
Assistée de Corinne CILIBERTO

Question 1 : Comment s'appellent les « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments ? Existe-t-il d'autres types de comités chargés de la protection des personnes dans les recherches cliniques (médicamenteuse ou autres)?

En Italie, « les comités d'éthique » s'appellent « comitati etici ».

Le Décret Ministeriel le plus récent date de 2013 et définit les « comitati etici » pour les expériences cliniques comme compétents pour tout type d'essai clinique (médicaments, dispositifs médicaux, aliments, intégrateurs...).

En plus de ces comités, certains organismes agissent au niveau national, comme le Comité National pour la Bioéthique, le Comité National pour la biosécurité et les biotechnologies auprès de la Présidence du Conseil des Ministres, les comités d'éthique auprès du Conseil national des recherches et de l'Institut supérieur de la santé.

Question 2: Quel est le nombre de ces comités sur le territoire?

Avant l'application du Décret Ministériel du 8 février 2013, les comités d'éthique en Italie étaient au nombre de 245. À la suite de dudit décret, qui redéfinit le réseau des comités d'éthique opérant sur le territoire italien, toutes les régions sont en phase de réorganisation des comités d'éthiques.

On estime qu'à la fin de cette phase, les comités d'éthique seront environ une centaine.

Question 3 : Quel est actuellement le mode de désignation du comité compétent pour une recherche donnée? S'il existe plusieurs comités, le promoteur de la recherche peut-il choisir un comité particulier ? Si ce n'est pas le cas, qui choisit et en fonction de quels critères ?

Le comité d'éthique compétent pour une recherche est désigné par le promoteur, en conformité avec la Directive 2001/20/CE.

S'il existe plusieurs comités, le promoteur a le droit de désigner le comité d'éthique coordinateur qui aura la responsabilité d'évaluer le protocole et d'exprimer un avis unique concernant l'étude clinique.

Question 4: Quelle est la composition du ou des comités et l'origine des membres?

Les comités d'éthiques doivent comprendre :

- 3 cliniciens;
- un médecin généraliste territorial;
- un pédiatre;
- un biostatisticien;
- un pharmacologue;
- un pharmacien du service général régional;

- par rapport aux études développées dans sa propre zone de compétences, le directeur sanitaire ou son remplaçant permanent et, dans le cas des Instituts hospitaliers, le directeur scientifique de l'institution siège de l'expérimentation;
- un expert en matière juridique et d'assurance ou un médecin légal;
- un expert de bioéthique;
- un représentant du secteur des professions sanitaires intéressé à l'expérimentation;
- un représentant des bénévoles ou d'associations pour la protection des patients;
- un expert en dispositifs médicaux;
- par rapport au secteur médical-chirurgical qui est objet de l'enquête, un ingénieur clinique ou une autre personnalité qualifiée;
- par rapport aux études des produits alimentaires sur l'homme, un expert en nutrition ;
- par rapport aux études de nouvelles procédures techniques, diagnostiques et thérapeutiques, un expert clinique du secteur;
- par rapport aux études de génétique, un expert en génétique.

Les membres des comités d'éthique occupent leur fonction pendant 3 ans, et leur mandat ne peut pas être renouvelé deux fois de suite.

Le président ne peut pas occuper sa fonction plus de deux mandats consécutifs. Les régions et les provinces autonomes adoptent des mesures adaptées pour assurer la continuité de fonctionnement des comités d'éthique à l'échéance des mandats (Article 2, Décret 8 février 2013).

Question 5 : Quel en est le statut juridique et le mode de financement ?

Chaque comité d'éthique a son propre règlement qui détaille les tâches, les modalités de fonctionnement et les règles de comportement de leurs membres.

Les modalités de financement des comités d'éthique sont fixées par les administrations locales, mais un pourcentage du financement prévu pour les évaluations des études cliniques reste au comité d'éthique pour son fonctionnement ordinaire.

Dans les essais à but lucratif, le comité d'éthique doit évaluer la convention économique présentée par le « sponsor ». Si le promoteur a l'intention de conclure une convention avec l'agence hospitalière, il devra joindre le formulaire de convention économique rédigé selon le modèle de l'agence.

En revanche, dans les essais à but non lucratif, l'expérimentateur peut bénéficier d'un financement de la part d'un organisme privé (ex. agence pharmaceutique) ou public (Région, AIFA).

Question 6 : Délivrent-ils un avis sur tout projet de recherches biomédicales? Est-ce que cet avis doit être obligatoirement favorable au projet de recherche pour que celle-ci continue ?

Le comité d'éthique doit délivrer son propre avis avant le début de chaque expérimentation pour laquelle il a été consulté. En cas d'avis négatif, l'essai clinique ne peut pas être entamé.

Question 7 : Quelles sont les missions de ces comités?

La mission des comités d'éthique consiste à garantir la protection des droits, de la sécurité, du bien-être des personnes en expérimentation et de fournir une garantie publique de cette protection.

Les comités d'éthique développent aussi des activités consultatives par rapport aux questions éthiques liées à des activités scientifiques et d'assistance, dans le but de protéger et promouvoir les valeurs de la personne. Ils peuvent aussi proposer des initiatives de formation des opérateurs sanitaires en ce qui concerne les thèmes de la bioéthique.

Question 8 : Quel est leur rôle, notamment :

- S'assurent-ils notamment de la pertinence scientifique de la recherche ?
- De la qualité de la méthodologie ?
- De la qualité de l'information et du recueil du consentement du patient ?

Le comité d'éthique doit prendre en compte:

- la pertinence et l'importance de l'expérimentation clinique et du projet d'étude;
- l'évaluation positive des risques et des bénéfices;
- le protocole;
- l'aptitude de l'expérimentateur et de ses collaborateurs;
- la conformité de la structure sanitaire;
- le dossier pour l'expérimentateur;
- la conformité et le caractère exhaustif des informations écrites à communiquer à la personne qui se soumet à l'expérimentation et la procédure à suivre pour soumettre au même le consentement éclairé. L'acquisition du consentement éclairé n'est pas une garantie suffisante de la scientificité et du caractère éthique du protocole. Le comité ne peut pas se soustraire à la nécessité de l'évaluation des risques et des bénéfices du traitement expérimental;
- Les modalités de sélection des personnes et des procédures d'information pour diffuser la connaissance de l'expérimentation en respectant les règles de bonnes pratiques cliniques et les dispositions normatives en vigueur;

En outre, les résultats des expérimentations ne sont pas commercialisés.

Question 9 : Recours : En cas d'avis défavorable, y a-t'il un recours ?

L'acceptation ou le refus de l'avis du comité doit être communiqué par les comités des centres collaborateurs au promoteur de l'expérimentation, aux autres comités des centres qui participent à l'expérimentation et aux autorités compétentes impérativement dans un délai de 30 jours.

En cas d'avis contraire, le promoteur peut présenter à nouveau la demande au même comité coordinateur, après avoir apporté les modifications opportunes au protocole et tenu compte des critiques soulevées par le comité. Dans le cas d'un deuxième avis négatif, l'expérimentation ne pourra pas être conduite en Italie.

Question 10: Avez-vous adopté récemment des réformes dans ces domaines? Avez-vous engagé des travaux en vue d'une réforme dans ces domaines? Si vous avez mis en œuvre une ou des réformes récemment dans ces domaines, quelles en ont été les motivations ?

Le dernier délai pour permettre aux régions de réorganiser les comités d'éthique a expiré le 30 juin 2013

(cfr. Décret Ministeriel du 8 février 2013- Décret Balduzzi). Le Décret Balduzzi a fixé les paramètres selon lesquels un comité d'éthique doit être créé par million d'habitants. Le choix des comités d'éthique définitifs dépend aussi du nombre d'avis pour l'expérimentation clinique émis dans les trois dernières années. En outre, le décret a prévu que la compétence de chaque comité puisse concerner tout autre type d'essai clinique (médicaments, dispositifs médicaux, aliments, intégrateurs...). Enfin, l'indépendance de chaque comité et l'absence de rapports hiérarchiques au sein des comités doivent être assurées.

Le Décret Balduzzi a pour but d'assouplir et d'accélérer les procédures d'expérimentation en Italie. Une première réorganisation avait déjà été prévue par la Loi du 8 novembre 2012 n.189.



Au Royaume-Uni

Conseillère pour les affaires sociales à Londres : France HENRY-LABORDERE

Assistante : Kate WRIGHT

Attachée scientifique adjointe : Claire MOUCHOT :

Au préalable, il convient de rappeler que la santé (incluant la recherche clinique) est une compétence dévolue aux différents pays au sein du Royaume-Uni. Toutefois, en matière d'essais cliniques et de comités d'éthique, les mêmes règles s'appliquent dans les quatre pays (Angleterre, Pays de Galles, Ecosse, Irlande du Nord), à l'exception de l'autorité de nomination des membres des comités d'éthique, qui diffère en Ecosse.

Question 1 : comment s'appellent les « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments ? Existe-t-il d'autres types de comités chargés de la protection des personnes dans les recherches cliniques (médicamenteuses ou autres) ?

Les comités d'éthique tels que prévus par la Directive 2001/20/CE s'appellent « Research Ethics Committees » (REC), reconnus par l'United Kingdom Ethics Committee Authority.

En PJ de la présente note figure la liste de l'ensemble de ces comités d'éthique, dont certains sont qualifiés (*flagged*), c'est-à-dire composés d'experts d'un domaine donné (par exemple, recherche impliquant les dispositifs médicaux, des adultes à capacité réduite et ne pouvant consentir au projet par eux-mêmes, des tissus stockés de banques, etc.).

Question 2 : quel est le nombre de ces comités sur le territoire ?

Au 19 juin 2013, on comptait au Royaume-Uni 99 Research Ethics Committees (REC), dont 69 en Angleterre, 11 en Ecosse, 8 au Pays de Galles et 3 en Irlande du Nord.

Parmi ces 99 comités, 58 sont qualifiés pour procéder à l'examen des demandes d'essais cliniques de médicaments expérimentaux (appelés « comités type 111 ») dont 25 peuvent procéder à l'examen des demandes d'études en phase 1 pour les médicaments expérimentaux chez des volontaires en bonne santé (appelés « comités type 1 »).

Le nombre de ces comités d'éthique a sensiblement diminué sur les dernières années, passant de 200 en Angleterre il y a 10 ans à 80 en 2012 pour baisser à 69 en 2013 (avec la fermeture ou le regroupement de 11 comités l'an dernier).

Cette évolution est à la fois la conséquence d'une volonté de rationalisation (et d'économies budgétaires), d'une meilleure définition de ce que constitue une recherche, de la montée en puissance de la procédure dite d'examen proportionnelle (*Proportionate Review System*- cf *infra*) et plus globalement, de la diminution des projets de recherche constatés ces dernières années dans la plupart des pays européens (qui s'explique en partie par le nombre croissant de projets de recherche multi-sites).

Question 3 : quel est actuellement le mode de désignation du comité compétent pour une recherche donnée ? S'il existe plusieurs comités, le promoteur de la recherche peut-il choisir un comité particulier ? Si ce n'est pas le cas, qui choisit et en fonction de quels critères ?

Les essais cliniques sur les médicaments expérimentaux, sur la thérapie génique, sur certaines thérapies à base de cellules souches (la liste étant actuellement en révision en collaboration avec le MHRA), dans le

cadre du *Mental Capacity Act* ou les études financées par les Etats-Unis doivent nécessairement être soumises à un comité qualifié. Toutefois,

Quel que soit le type de recherche, les sponsors de la recherche peuvent choisir librement le comité auprès duquel ils déposent leur demande : dans la plupart des cas,

Ils le font soit sur une base géographique, soit en fonction de leur disponibilité pour l'examen de leur demande afin d'obtenir un avis plus rapide.

Question 4 : quelle est la composition du ou des comités et l'origine des membres ?

L'autorité de nomination des membres des comités d'éthique est en Angleterre la *Health Research Authority*, nouvelle institution mise en place en décembre 2011, et dont

La mission principale est de protéger et de promouvoir les intérêts des patients et du grand public dans le cadre de la recherche en santé.

Parmi les services de la *Health Research Authority*, le *National Research Ethics Service* (NRES) a pour mission de soutenir la recherche en santé grâce à la mise en œuvre d'une approche éthique permettant de maximiser les bénéfices offerts aux patients et au grand public d'une part, et la compétitivité du Royaume-Uni d'autre part. Le budget de la *Health Research Authority* est d'environ 9,68 M€, dont 4 M€ pour le NRES.

Les comités d'éthique sont composés au maximum de 18 membres volontaires, dont un tiers doivent être des membres non impliqués directement personnellement ou professionnellement dans des activités de recherche (*lay members*), parmi lesquels la moitié ne doit avoir aucun lien avec le système de santé ou de recherche (*lay plus members*). A titre d'exemple, il peut s'agir d'enseignants, d'avocats ou de policiers. La fonction n'est pas rémunérée (à l'exception des *chairs* des comités qui perçoivent une somme de 3500€/an) mais les membres sont remboursés de leurs dépenses (transport) ou en cas de perte de salaires (mais seulement jusqu'à 10 jours/an). Le mandat des membres de ces comités est de 5 ans, renouvelable une fois. Chaque membre peut appartenir à plusieurs comités à la fois.

Question 5 : quel en est le statut juridique et le mode de financement ?

Le financement des comités d'éthique est exclusivement public et relève du Ministère de la Santé

(pas de financement par l'industrie pharmaceutique pour garantir l'indépendance des comités). La réglementation en matière d'essais cliniques et de comités d'éthique est fixée par le UK *clinical trials regulations*, le *Mental Capacity Act* et le *Human Tissue Act*. Au-delà de la réglementation applicable, l'ensemble des recherches dans le champ de la santé doivent également respecter un certain nombre d'exigence (*policy requirements*).

Question 6 : Délivrent-ils un avis sur tout projet de recherches biomédicales ? Est-ce que cet avis doit être obligatoirement favorable au projet de recherche pour que celle-ci continue ?

Les comités d'éthique doivent être obligatoirement consultés lorsque le projet de recherche concerne les champs suivants : essais cliniques de médicaments expérimentaux, essais cliniques de dispositifs médicaux (avant leur homologation), recherches impliquant des adultes aux capacités limitées, recherches impliquant des prisonniers, l'établissement de banques de tissus pour la recherche, l'établissement de bases de données de recherches. Dans ce cas,

Un avis favorable au projet de recherche est obligatoire pour que celle-ci puisse avoir lieu sauf pour la recherche sur les tissus humains

La seule exception concerne la recherche sur les tissus humains, qui continue de relever d'un régime spécifique d'autorisation avec la *Human Tissue Authority*.

Les sponsors de la recherche peuvent conserver les tissus obtenus de la banque de tissus pour mener plusieurs projets de recherche, sans nécessiter de nouvelle évaluation éthique pour chaque projet. Ces derniers sont recensés en fin d'année financière auprès de la HRA.

Question 7 : Quelles sont les missions de ces comités ?

Les comités d'éthique ont pour mission de « *protéger les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être* » des participants aux recherches et de « *faciliter et promouvoir une recherche éthique, positive pour les participants, la science et la société* ».

Question 8 : Quel est leur rôle, notamment :

- **S'assurent-ils notamment de la pertinence scientifique de la recherche ?**
- **De la qualité de la méthodologie ?**
- **De la qualité de l'information et du recueil du consentement du patient ?**

Les comités d'éthique ont pour mission de s'assurer de la pertinence scientifique de la recherche ainsi que de la qualité de l'information et du recueil du consentement du patient. S'agissant de la qualité de la méthodologie, les comités d'éthique s'appuient en règle générale sur l'avis déjà rendu par le financeur de la recherche et ne procèdent donc à un examen approfondi que dans des cas spécifiques, par exemple lorsqu'il s'agit de recherches conduites par des étudiants dont la méthodologie est souvent plus pauvre.

Question 9 : en cas d'avis défavorable, y a-t-il un recours ?

En cas d'avis défavorable, il existe une procédure de recours : les sponsors de la recherche disposent de 90 jours pour faire appel (un seul appel est possible).

Dans ce cas, le dossier d'appel est transmis à un nouveau comité d'éthique, qui procède à un nouvel examen et qui confirme ou infirme la décision rendue en première instance.

Question 10 : avez-vous adopté récemment des réformes dans ces domaines ? Avez-vous engagé des travaux en vue d'une réforme dans ces domaines ? Si vous avez mis en œuvre une ou des réformes récemment dans ces domaines, quelles en ont été les motivations ?

Plusieurs réformes importantes ont été engagées dans le champ des comités d'éthique, à la fois pour améliorer la qualité du service mais aussi pour réduire les coûts d'examen, dans un contexte budgétaire très contraint.

Le premier rapport de la HRA indique ainsi que l'ensemble de ces réformes a permis des gains de productivité de 300.000€ (sur un budget de près de 10 M€).

Parmi ces réformes, il convient de mentionner en particulier la mise en place d'une procédure allégée d'examen appelée « *proportionate review system* », qui concerne des projets de recherche présentant des risques minimes pour les participants. Pour savoir s'il est éligible à cette procédure, le sponsor de la recherche dispose d'un questionnaire lui permettant d'identifier s'il satisfait aux critères (cf PJ : *no material ethical issues tool*). Une vérification est faite ensuite par le comité d'éthique et la décision finale revient à la *Health Research Authority*. Dans ce cas, l'examen du projet de recherche est soumis à un sous-comité composé de 3 membres (un non expert, un expert et le président d'un REC). Le délai d'examen moyen est de 12 jours, contre 40 jours en moyenne pour la procédure classique (dite *full review*). Sur les 6000 dossiers de recherche examinés entre avril 2012 et mars 2013 par les comités d'éthique, 1000 ont fait l'objet de cette procédure de la *proportionate review*. Les premiers chiffres affichés pour la période avril 2013-juin 2013 suggèrent que cette proportion devrait croître.

En parallèle, un nouveau système de dépôt des dossiers a été introduit pour les recherches sur les bases de données et sur la banque de tissus, ce qui signifie que les candidats n'ont plus à déposer un dossier pour chaque projet individuel, permettant ainsi de limiter le nombre de dossiers.



En Suède

Conseiller régional pour les affaires sociales à Stockholm : Fabrice PERRIN
Assistante : Susanna NYTELL

Dénomination des « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments

Conformément à la loi n° 460 de 2003,

Il existe en Suède des « comités régionaux d'éthique sur la recherche » et un « Comité national d'éthique ».

Nombre de comités d'éthique sur le territoire :

Au total, la Suède compte six comités régionaux d'éthiques sur la recherche »,

indépendants financiers et juridiquement, bien que situés dans chacune des six grandes universités au sein desquelles se trouve également un centre hospitalier universitaire (Gothenburg, Linköping, Lund, Umeå, Uppsala et Stockholm).

Elle dispose également d'un Comité national d'éthique, situé à Stockholm (Institut Karolinska).

Désignation :

Les membres du comité national et des comités régionaux, placés sous la responsabilité du ministre de l'éducation,

Ils sont composés de quinze membres, et d'un président qui doit précédemment avoir été juge. Si les présidents du comité national et des comités régionaux sont nommés par le gouvernement, les experts sont nommés eux par les universités, alors qu'il revient aux partis politiques (locaux) de nommer les membres « laïcs » des comités d'éthique.

Composition :

« Les experts » ont le plus souvent les expériences et profils suivants :

Connaissances d'expert en méthodologie et éthiques en matière clinique et non clinique mais également en recherche dans les champs de la santé et des sciences sociales

experts en gériatrie, en psychiatrie mais également en maladies pédiatriques

le plus souvent, un pharmacologiste clinicien, compte tenu du nombre élevé des applications pharmaceutiques

« Les laïcs » : ils sont désignés par les partis politiques représentés au sein des 26 conseils régionaux, compétents en matière de santé (médecine de ville et hospitalière).

Statut :

Les comités nationaux et régionaux sont totalement indépendants (juridiquement et financièrement) bien qu'ils puissent être soutenus administrativement par les universités.

Financement :

Les comités régionaux sont financés par le produit de taxes (affectées)

qu'ils prélèvent à l'occasion de la remise de propositions de modification de la législation (200 € par proposition) et d'avis sur des essais pharmaceutiques ou études ou essais cliniques « multi centre » (1 600€).

Missions :

Rappels : conformément à la loi n° 460 du 5 juin 2003,

L'évaluation éthique est obligatoire pour tout projet de recherche dès lors qu'il suppose des interventions ou des méthodes susceptibles d'avoir une influence physique ou mentale sur les personnes associées au projet.

Le Comité national d'éthique :

Si le Comité national peut se prononcer sur les décisions controversées prises par les comités régionaux, il est aussi une 'instance d'appel,

suite aux plaintes déposées par les chercheurs. Le comité national est aussi responsable plus généralement de la conformité des recherches (essais cliniques, etc....) aux lois sur l'éthique.

Les comités régionaux éthiques:

Chaque comité régional est autonome et souverain à l'occasion des avis qu'il peut rendre (aucun lien hiérarchique avec le comité national).

La compétence du comité régional dépend du lieu où le responsable de recherche est établi et ce, quel que soit le projet de recherche en cause (essais cliniques, médicament expérimental, etc...).

L'avis du comité régional saisi est supposé rendu quand son président et au moins huit membres sont présents (avec au moins cinq experts et deux laïcs au minimum).

En outre, les comités régionaux collaborent entre eux et ont constitué un réseau destiné à échanger et mutualiser des informations,

avec par exemple :

- une ou deux réunions par an des six présidents de comités destinées à échanger sur les enjeux juridiques des dossiers dont ils sont saisis
- une fois par an, le Conseil national de la recherche organise un séminaire associant tous les membres des comités régionaux et leurs personnels, soit au total plus cinq cent trente personnes

Rôle :

Les comités régionaux peuvent le cas échéant faire appel à des experts, si leurs membres ne peuvent eux-mêmes expertiser les projets de recherches dont ils ont été saisis. Le plus souvent, les réponses des experts consultés par les comités régionaux sont écrites.

Enfin, les comités régionaux sont seuls responsables de la formation de leurs membres, soit une à quatre journées par an et par membre.

Recours :

Le Comité national est aussi une instance d'appel.



Au Danemark

Conseiller régional pour les affaires sociales à Stockholm : Fabrice PERRIN
Assistante : Cindy FALQUET

Dénomination des « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments

Conformément à la loi de 2003,

Il existe au Danemark des « comités régionaux éthiques et scientifiques, ainsi qu'un « Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale.

Nombre de comités d'éthique sur le territoire :

Au total, onze comités régionaux et un comité national il existe 9 comités régionaux d'éthique, auquel s'ajoute le Comité national sur la recherche biomédicale.

Désignation :

Les « comités régionaux éthiques et scientifiques sont mis en place par les conseils régionaux.

Le « Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale » relève de la responsabilité du ministère de l'Intérieur et de la santé.

Composition :

Le Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale est composé de treize membres :

11 professeurs de médecine ou médecins dont 2 professeurs-adjoints (la Présidence et la Vice-présidence du Comité national incombent respectivement à un médecin et à un professeur de médecine)

2 représentants des régions

Les comités régionaux éthiques et scientifiques : un peu plus de la moitié des membres des comités régionaux sont laïcs, nommés par les conseils régionaux, l'autre moitié des membres étant constituée de professionnels de santé et de chercheurs, nommés par le Comité danois de recherche médicale, conformément à la loi de 1992. Les comités régionaux sont soit composés de 7 (dont 4 sont laïcs et 3 sont chercheurs) ou 11 membres (dont 6 sont des laïcs et 5 sont chercheurs).

Statut :

Les comités régionaux sont des autorités indépendantes.

Financement :

Les comités régionaux sont financés par les conseils régionaux mais également par le produit de taxe

(4 000 couronnes danoises par projet et 1 500 couronnes danoises par protocole supplémentaire) que les comités font payer, pour chaque projet, notifié par des instituts de recherche, des hôpitaux ou des entreprises privées.

Missions :

Le Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale assure les missions suivantes :

- Coordonner les activités des comités régionaux
- Elaborer des lignes directrices
- Produire des avis de principe qui ne portent pas sur des projets de recherches concrets
- Examiner, en tant qu'instance d'appel, après rejet ou prise de position du comité régional, le projet de recherche médicale posant problème
- Suivre et contrôler le développement de la recherche dans le domaine de la santé, faciliter la compréhension des enjeux éthiques résultant des relations entre les services de santé et le secteur de la recherche biomédicale
- Formuler, le cas échéant, des recommandations au ministère de l'Intérieur et de la santé sur des cas inédits de recherche médicale ou biomédicale

Au-delà, le Comité national peut être conduit à se prononcer sur des projets de recherche biomédicale lancés par des chercheurs danois devant être développés dans des pays émergents.

Enfin, le Comité national d'éthique sur la recherche biomédicale produit chaque année un rapport.

Les comités régionaux éthiques et scientifiques :

Les comités régionaux ont pour mission première d'autoriser, au Danemark, tout projet de recherche impliquant des êtres humains ou utilisant des tissus humains ou cellules humaines.

De plus, en cas d'essais cliniques ou d'essais sur des dispositifs médicaux, tout projet doit, préalablement à son lancement, être validé par l'Agence nationale de médecine. Aucun projet de recherche ne peut être lancé sans l'accord du comité régional compétent et celui de l'Agence nationale de médecine.

Il incombe au chercheur et au commanditaire du projet de recherche de saisir le comité régional éthique et scientifique situé dans la région dans la recherche sera effectuée à titre principal. La saisine du comité régional s'effectue par internet (www.drvm.dk/anmeldelse).

Rôle:

Les comités régionaux peuvent le cas échéant faire appel à des experts si leurs membres ne peuvent eux-mêmes expertiser les projets de recherches dont ils ont été saisis.

Le plus souvent, les réponses des experts consultés par les comités régionaux sont écrites.

Enfin, les comités régionaux sont seuls responsables de la formation de leurs membres.

Recours :

Le Comité national est aussi une instance d'appel.



En Finlande

Conseiller régional pour les affaires sociales à Stockholm : Fabrice PERRIN
Assistante : Cindy FALQUET

Dénomination des « comités d'éthique » prévus par la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments

En Finlande, les “comités d'éthique” créés en application de la Directive 2001/20/CE sur les essais cliniques sont des comités régionaux d'éthique

(“Eettiset toimikunnat”, en finnois). Il existe au moins un comité régional d'éthique, au sens de la directive précitée, rattaché auprès du centre hospitalier universitaire régional. L'activité de ces comités régionaux est en outre fédérée par un Comité national d'éthique sur la recherche médicale (TUKIJA, en finnois).

Nombre de comités d'éthique sur le territoire :

9 comités régionaux d'éthique, auquel s'ajoute le Comité national d'éthique sur la recherche médicale.

Désignation :

Chaque comité régional d'éthique, rattaché auprès du centre hospitalier universitaire, est responsable de l'évaluation de la recherche réalisée en matière d'essais cliniques.

Les applications pour les projets de recherche médicale et les essais cliniques sur les médicaments sont examinés par le comité régional d'éthique de la région où travaille le chercheur responsable du projet ou celle dans laquelle s'effectue l'essentiel des travaux de recherche (essais cliniques).

Composition :

Le nombre minimum de membres présents dans chaque comité est fixé par la loi n°488/1999 sur la recherche médicale, étant précisé que ce nombre varie d'une région à l'autre. Cependant, chaque comité régional dispose d'au moins un(e) expert(e) reconnu(e) sur l'éthique de la recherche, un(e) spécialiste en science de la santé ou en science infirmière et enfin un(e) expert en sciences du droit. Enfin, parmi les membres, au moins deux d'entre eux doivent être des laïcs.

Le Comité national d'éthique sur la recherche médicale (TUKIJA, en finnois) est à sa tête un président et un vice-président, en sus des douze membres qui disposent chacun d'un(e) suppléant(e).

Statut :

Le régime d'interdiction applicable aux membres des comités régionaux d'éthique est défini par la loi n°434/2003 relative aux procédures administratives, également applicables aux fonctionnaires.

Financement :

Le Comité national d'éthique sur la recherche médicale (TUKIJA) est financé par le produit des redevances (taxes) sur les avis rendus par le Comité.

S'agissant des comités régionaux d'éthique, leur financement est lui aussi assuré par le produit des redevances (taxes) sur les avis qu'ils émettent. En outre, ces derniers sont également subventionnés par les centres hospitaliers universitaires auprès desquels ils sont rattachés.

Missions :

A titre principal, les comités d'éthique (national et régionaux) émettent des avis sur tous les projets de recherche médicale qu'il s'agisse :

- des essais cliniques sur les médicaments ou des dispositifs médicaux
- de l'utilisation de collections d'échantillons biologiques
- de projets de recherche chirurgicale, etc.

Sans avis favorable des comités d'éthique précités, aucun projet de recherche médicale ne peut être lancé en Finlande.

Rôle :

Si le Comité national d'éthique sur la recherche médicale (TUKIJA) a pour mission principale d'émettre des avis sur les essais cliniques portant sur les médicaments, il peut déléguer cette mission aux comités régionaux d'éthique.

Le Comité national détient l'expertise concernant l'éthique sur la recherche, en rendant aussi des avis sur les projets d'essais cliniques rejetés précédemment par les comités régionaux.

Le Comité national d'éthique soutient et coordonne les travaux des comités régionaux dans le cadre de procédures de demandes d'avis, lorsque sont en cause des principes éthiques. Le Comité national assure également des formations et coopère au niveau international sur l'éthique de la recherche.

Les responsabilités des comités régionaux d'éthique incluent :

- la remise d'avis sur des propositions qui leur sont transmises par le Comité national sur d'autres études médicales qui relèvent de leur compétence,
- le suivi et le pilotage des procédures de recherche soulevant des enjeux « éthiques dans leur région.

Recours :

En cas d'avis défavorable, le Comité national peut émettre un deuxième avis, sur demande.



Aux Etats-Unis

Conseillère pour les affaires sociales à Washington : Claire AUBIN
Assistante : Yvonne PEREZ-MIRENGOFF

La nécessité de contrôler l'aspect éthique des études cliniques est apparue dans les années 1970, après l'échec d'une étude clinique sur la syphilis (la Tuskegee Study) qui a conduit au décès de plusieurs participants, tous Afro-Américains et d'origine sociale modeste, n'ayant pas été informés des dangers de l'étude. Aujourd'hui, la revue éthique des essais cliniques est assurée principalement par des comités d'examen institutionnels (Institutional Review boards - IRB).

Dénomination des comités chargés de la protection des personnes dans les essais cliniques:

Toute étude clinique, mais aussi toute étude sur des personnes doit être approuvée, évaluée et contrôlée par un Institutional Review Board (IRB)

Composé de médecins, chercheurs et membres de la société civile. Le but de ces comités est de s'assurer de l'aspect éthique de la recherche, que les risques liés à l'étude sont limités et proportionnels aux avancées médicales attendues et que les sujets sont conscients des risques et ont exprimé leur accord en connaissance de cause. Les IRB agissent sous la supervision et selon les réglementations fixées par la Food and Drug Administration (FDA).

Nombre de comités sur le territoire

Toute institution de recherche peut se doter de son propre IRB, voire de plusieurs, chacun étant alors spécialisé dans un domaine médical particulier.

Les IRB sont donc très nombreux aux Etats-Unis, sans pouvoir être dénombrés.

Désignation

La plupart des IRB sont rattachés à une institution de recherche, qui les saisit à chaque fois qu'elle souhaite effectuer des essais cliniques. Les membres des IRB sont désignés de façon interne à l'institution de recherche. Les IRB sont habilités par la FDA.

Dans les cas où un projet d'essai clinique implique plusieurs centres de recherche, les chercheurs peuvent utiliser un IRB centralisé afin de faciliter le processus, si les différents centres impliqués sont d'accord.

Composition des comités et origine des membres

La FDA a plusieurs exigences concernant la composition des IRB. Ceux-ci doivent être composés d'au moins cinq membres (suffisamment qualifiés pour estimer la recevabilité d'une étude) et n'exerçant pas tous la même profession. Au moins un scientifique et un non-scientifique doivent composer le board et être présents au moment du vote. Au moins une personne doit ne pas être issue de l'institution de recherche. La FDA promeut également la diversité ethnique, sexuelle et sociale des membres des IRB. Des consultants extérieurs à l'IRB peuvent être sollicités mais ne peuvent pas prendre part au vote.

Traditionnellement, les IRB étaient composés de volontaires issus du centre de recherche où ils travaillaient, mais les institutions de recherche sous-traitent de plus en plus souvent la fonction à des organisations à but lucratif, créant un potentiel conflit d'intérêts entre les chercheurs et l'IRB chargé d'évaluer l'aspect éthique d'un projet porté par leurs clients. La pression exercée sur eux pour accélérer la procédure peut mener à

une sous-estimation du risque de l'étude et donc à de potentiels risques sanitaires.

Statut

Les IRB sont régis par la loi fédérale américaine,

plus précisément par le Titre 45 du Code des Réglementations Fédérales, Partie 46 (45 CFR 46).

Financement

Les membres des IRB sont parfois payés par l'institution de recherche à laquelle ils sont rattachés; parfois, ils sont volontaires.

Il n'existe pas de règle fédérale à ce sujet : la question de savoir s'il faut ou non payer les membres des IRB est du ressort de chaque institution.

Missions

Les IRB s'assurent de l'aspect éthique de la recherche, que les risques liés à l'étude sont limités et proportionnels aux avancées médicales attendues et que les sujets sont conscients des risques et ont exprimé leur accord en connaissance de cause. Leur mission est donc basée sur trois principes: le respect des personnes et de leur consentement, le rapport risque/bénéfices de l'étude scientifique (déterminer si les gains attendus de la recherche sont à la hauteur des risques encourus par les participants), et l'équité(répartir équitablement les risques et les gains entre ceux qui peuvent bénéficier de la recherche – éviter notamment de ne faire appel qu'à des participants Noirs par exemple).

Ils vérifient également que le lieu de recherche respecte les lois et normes (sanitaires ou déontologiques) en vigueur.

La décision d'un IRB quant à l'autorisation d'un essai clinique prend généralement entre deux et six semaines.

Rôle

Les IRB vérifient que le consentement informé du patient a bien été recueilli. S'ils examinent les qualifications scientifiques des chercheurs cliniques et la légalité de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, ils ne donnent pas directement leur avis sur la pertinence scientifique de la recherche en elle-même ou sur la méthodologie. Cela s'explique notamment par le fait que les IRB sont liés à l'institution de recherche qui les saisit.

Il faut également signaler qu'en soutien du travail des IRB, des data monitoring committees composés de médecins, de spécialistes d'éthique et de statisticiens, s'occupent de contrôler les données statistiques de la recherche.

Recours

Un IRB peut soit approuver un projet de recherche clinique, soit l'accepter sous condition de modifications de certains points du protocole, soit le rejeter complètement. Dans le cas de conditions attachées à l'approbation, le chercheur peut alors défendre son projet devant l'IRB et le convaincre que son protocole respecte les normes d'éthique. Si le chercheur décide de modifier son protocole selon les recommandations de l'IRB, celui-ci se réunit à nouveau pour évaluer la conformité du nouveau protocole avec ses recommandations. Chaque institution organise ses recours de la façon qui lui convient le mieux.

De plus, le rejet d'un essai clinique peut faire l'objet d'une plainte auprès de la FDA, qui peut alors inspecter l'IRB afin de vérifier si celui-ci remplit bien sa mission. En cas de manquements à ses obligations, la FDA peut suspendre l'autorité de l'IRB pour l'empêcher de contrôler de nouvelles études.

En outre, il faut noter que l'IRB effectue un contrôle des conditions dans lesquelles s'effectuent l'essai clinique au moins une fois par an et peut alors retirer son approbation dans la mesure où cela ne met pas en danger les participants.

Perspectives

Des voix s'élèvent contre les conflits d'intérêts entre les chercheurs et les industries du monde de la santé d'une part et les IRBs d'autre part.

Les pressions exercées sur eux renforcent les craintes qu'un manque d'indépendance et une volonté d'aller

trop vite comportent de vrais dangers pour les personnes participant à des essais cliniques.

Une plus grande diversité dans la composition des IRB est régulièrement demandée par ceux qui estiment qu'ils ne tiennent pas suffisamment compte de l'avis des non-scientifiques.

Bruno DI MASCIIO, Stagiaire au service des affaires sociales
Claire AUBIN Conseillère pour les affaires sociales



Au Canada

Ambassade de France à Ottawa

Il existe un comité d'éthique de la recherche qui est partagé entre le ministère canadien de la santé (Santé Canada) et l'Agence de la Santé publique du Canada (ASPC)

<http://www.hc-sg.gc.ca/sr-sr/advice-avis/reb-cer/index-fra.php>

Ce comité évalue tous les travaux de recherche effectués sur les humains par Santé Canada et l'ASPC, directement, en sous-traitance ou par délégation de financement.

Un « énoncé de politique sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains » a été élaboré en 1998 et actualisé en 2010. Un bref résumé – s'agissant notamment des « nouveaux chapitres »- en est accessible sous la référence suivante :

[http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2/Points saillants de%20 l%E2%80%99EPTC 2.pdf](http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2/Points%20saillants%20l%E2%80%99EPTC%202.pdf)

Une recherche documentaire complémentaire fait également apparaître une association canadienne des comités d'éthique de la recherche (ACCER), organisme qui se veut le porte-parole des comités d'éthique de la recherche (CER) au Canada :

<http://www.careb-accr.org/fr/content/la-mission-la-vision-les-valeurs>.

A noter également le groupe consultatif interagences en éthique de la recherche (fédéral) :

www.ger.ethique.gc.ca;

Des comités d'éthique sont déclinés dans toutes les provinces.

Cependant le gouvernement québécois paraît aller plus loin que le gouvernement fédéral avec son propre Comité d'éthique de la recherche (CER) qui est un comité institutionnel désigné par le ministre québécois de la santé et des services sociaux.



En Chine

Conseillère pour les affaires sociales à Pékin : Elvire ARONICA
Assistante : Xin Yi CAO-DIOT

1) Existe-t-il des comités d'éthique sur les essais cliniques de médicaments chargés de la protection des personnes dans le cadre des recherches cliniques (médicamenteuses ou autres) ?

Il existe en Chine des comités d'éthique pour la recherche biomédicale.

L'existence de ces comités repose sur 3 textes nationaux :

- les Normes de gestion de la qualité des essais cliniques de médicaments, publiées en 2003 par le ministère de la santé (MoH)
- les Méthodes d'examen éthique de la recherche biomédicale à l'égard des êtres humains, publiées en 2007 par le ministère de la santé (MoH)
- les Principes de l'examen éthique des essais cliniques de médicaments publiés en 2010 par l'agence du médicament et de l'alimentation (SFDA).

2). Quel est le nombre de ces comités sur le territoire ?

Le nombre de ces comités d'éthique n'a pas été communiqué.

Selon les Méthodes d'examen éthique de la recherche biomédicale à l'égard des êtres humains (2007), plusieurs niveaux de comités d'éthique ont dû être mis en place en Chine :

- au niveau national, le Ministère chargé de la santé a installé un comité d'éthique médicale composé d'experts ;
- au niveau de chaque province, les autorités sanitaires ont installé une structure de conseil et de guide pour les examens éthiques dans leur province ;
- au niveau local, les établissements qui effectuent des recherches biomédicales à l'égard des êtres humains ou chargés d'appliquer des techniques dans ces domaines, y compris les établissements de santé, les maternités, les instituts de recherche, les centres de contrôle des maladies (CDC), doivent installer en leur sein un comité d'éthique.

Le nombre exact des comités d'éthique dans tout le pays n'a pas été communiqué probablement parce qu'il n'est pas connu et ceci pour plusieurs raisons. Cela est principalement dû à la gestion relativement décentralisée de la santé (31 entités administratives en Chine continentale : 22 provinces, 5 provinces autonomes, 4 villes municipales) et à l'importance du nombre d'établissements de santé en Chine continentale (par exemple, fin 2011, il y avait 21 979 établissements de santé dont 13 542 hôpitaux publics).

Il est cependant signalé une montée en charge de la mise en place des comités d'éthique au sein des établissements de santé du fait des encouragements à les mettre en place de la part des autorités sanitaires locales, de la nécessité pour les grands hôpitaux de créer un comité d'éthique pour que certains de leurs services médicaux puissent avoir l'autorisation d'entreprendre des recherches biomédicales, ainsi que du développement de la coopération internationale dans la recherche médicale qui demande de renforcer l'encadrement éthique de la recherche. La plupart des hôpitaux de niveau provincial et municipal ont déjà créé leur comité d'éthique.

3). Quel est actuellement le mode de désignation du comité compétent pour une recherche donnée ? S'il existe plusieurs comités, le promoteur de la recherche peut-il choisir un comité particulier ? Si ce n'est pas le cas, qui choisit et en fonction de quels critères ?

Selon les Méthodes d'examen éthique de la recherche biomédicale à l'égard des êtres humains, c'est le comité d'éthique de l'établissement principal en charge des recherches biomédicales qui effectue l'examen éthique de ses propres recherches ou de celles des établissements qui lui sont liés. L'établissement principal examine et supervise la recherche biomédicale (y compris les essais cliniques pour les médicaments) ainsi que les projets d'application des techniques en la matière. Ils peuvent également examiner les projets des essais cliniques demandés par d'autres établissements.

Les comités d'éthique installés par le Ministère de la santé et des autorités sanitaires locales sont des structures de conseil en éthique médicale, composés d'experts.

Ce sont des comités qui guident et supervisent les comités d'éthique installés dans les établissements de leur région de compétence. Ils sont aussi chargés de mener des concertations et des études sur les questions majeures d'éthique, sur l'organisation des examens éthiques, sur les projets importants de recherche scientifique.

4). Quelle est la composition du ou des comités et l'origine des membres ?

Un comité d'éthique est composé d'au moins cinq membres (présence obligatoire de personnes de sexe différents) : professionnels médicaux, professionnels non médicaux en particulier juridiques. Dans les régions comprenant des populations minoritaires (en particulier les régions autonomes), il est obligatoire d'intégrer un membre des minorités.

5). Quel en est le statut juridique et quel est son mode de financement ?

Les comités d'éthique sont des organisations indépendantes

à la fois ceux qui sont installés par les autorités sanitaires nationales et provinciales et qui ont les missions principales de conseil et supervision; ainsi que ceux qui sont installés par les établissements qui se chargent des examens éthiques des projets de recherche biomédicale.

Le mode de financement n'est pas précisé mais il est constaté que

Beaucoup de comités d'éthique des établissements sont confrontés à des difficultés financières.

6). Délivrent-ils un avis sur tout projet de recherches biomédicales ? Est-ce que cet avis doit être obligatoirement favorable au projet de recherche pour que celle-ci continue ?

Selon les Normes de gestion de la qualité des essais cliniques des médicaments (2003): le comité d'éthique, après réception du projet soumis à autorisation, doit organiser une réunion pour discuter du projet et donner ensuite son avis par écrit, avec en pièce jointe la liste des membres du comité, leur spécialité et leur signature.

Les avis que peut donner le comité d'éthique s'imposent (suspension et/ou d'arrêt de projets)

Ils peuvent être favorables ; favorables après modification du projet ; défavorables avec même possibilité de suspension et/ou d'arrêt de projets déjà approuvés.

7). Quelles sont les missions de ces comités ?

Les comités d'éthique installés par le Ministère de la santé et les autorités sanitaires provinciales sont des structures de conseil en éthique médicale.

Ils se chargent de la concertation et des études sur les questions majeures d'éthique, avec, en cas de nécessité, formulation de propositions sur les politiques et les mesures à prendre, sur l'organisation des examens éthiques, ainsi que sur les projets importants de recherche scientifique. Ils guident et supervisent les comités d'éthique dans les établissements effectuant des recherches biomédicales de leur région de compétence.

Le comité d'éthique installé dans un établissement effectuant des recherches biomédicales se charge d'examiner les demandes de projets de recherche biomédicale à mener dans son établissement (« examen éthique ») ou dans les établissements dépendants qui y sont liés. Ils examinent et supervisent la recherche biomédicale (y compris les essais cliniques de médicaments) ainsi que les projets d'application des techniques dans ces domaines. Ils peuvent également examiner les projets d'essais cliniques qui leur sont confiés par d'autres établissements.

8). Quel est leur rôle, notamment :

- S'assurent-ils notamment de la pertinence scientifique de la recherche ?
- De la qualité de la méthodologie ?
- De la qualité de l'information et du recueil du consentement du patient ?

Les comités d'éthique s'assurent de la pertinence, de la sécurité, de l'équité des projets d'essais cliniques, de la protection des personnes, du processus et du recueil du consentement des personnes ainsi que de l'absence de conflits d'intérêt. La qualité méthodologique n'est pas citée en tant que tel.

Les projets d'essai, pour être mis en place, doivent obtenir une autorisation écrite des comités d'éthique. Pendant le déroulement de l'essai, toute modification du projet initial doit obtenir une nouvelle autorisation du comité d'éthique.

9). Recours : En cas d'avis défavorable, y a-t-il un recours ?

En cas d'avis défavorable, s'il veut pouvoir effectuer son projet de recherche, le demandeur doit modifier son projet d'essai en suivant les commentaires et recommandations figurant dans l'avis du comité d'éthique et doit ensuite redéposer une nouvelle demande.

10). Avez-vous adopté récemment des réformes dans ces domaines ou comptez vous adopter des réformes dans ce domaine ? Si oui, avez-vous engagés des travaux en vue d'une réforme dans ces domaines ? Si vous avez mis en œuvre une ou des réformes récemment dans ces domaines, quelles sont les motivations ?

Le texte sur les Méthodes d'examen éthique de la recherche biomédicale à l'égard des êtres humains est en cours de révision par la Commission nationale pour la santé et le planning familial (CNSPF).



En Inde

Conseiller pour les affaires sociales à New-Delhi : Rodolphe MONNET

Les essais cliniques ont, en Inde, connu un âge d'or entre 2005 et 2012 mais au prix d'écarts éthiques inacceptables. Cette expansion coïncide avec une définition plus protectrice des brevets qui ont contribué à une croissance, parfois irraisonnée, de ces essais. Des scandales à répétition ont mis à jour les lacunes d'un dispositif juridique et des comportements médicaux en dehors du cadre éthique défini, 1 600 ans avant JC, par le Père de la médecine ayurvédique indienne puis par les conventions internationales transcrites en droit national. Même si des efforts juridiques ont de plus en plus encadré les essais cliniques et les comités d'éthique, le problème majeur résidait, plus, sur l'application de ces normes que sur leur réalité même.

Ces six derniers mois, le ministère de la santé, pris en porte-à-faux, a pris des mesures législatives et réglementaires pour donner plus de pouvoirs au régulateur, au comité d'éthique et, à la fois, une plus grande garantie des droits aux patients. Pour autant, cette démarche qui a été saluée par la société civile est loin de contenter les industriels étrangers qui y voient une insécurité juridique grandissante qui porte atteinte à leur patrimoine intellectuel. L'agence de recherche en santé américaine vient de suspendre ses 40 essais cliniques en Inde, lesquels sont, globalement, en forte baisse au point de ralentir très sérieusement ce marché et celui de la recherche médicale.

En dépit de ces efforts rassurant pour le patient, il n'en demeure pas moins que des lacunes subsistent principalement sur le financement et le contrôle de ces comités par l'autorité de régulation, sous-équipée tant en équipement qu'en personnel.

Les essais cliniques en Inde n'ont cessé de connaître, depuis ces deux dernières années, des scandales sanitaires ayant causés le décès de patients, peu éduqués et peu informés. En réponse à ces écarts, des réformes ont été engagées pour mieux les encadrer. La dernière en date amende, pour la quatrième fois, la loi sur les médicaments et les cosmétiques en renforçant les comités d'éthique comme les pouvoirs du régulateur.

Les essais cliniques en Inde : un secteur florissant, émaillé de scandales et à l'avenir assombri

La corrélation entre la meilleure protection juridique des brevets et la croissance des essais cliniques

Entre 2005 et 2012, les essais cliniques en Inde étaient perçus comme un secteur promis à un avenir florissant : des coûts de 40 à 60 % moins importants qu'aux Etats-Unis, une population importante et vierge de traitement et des médecins compétents, anglophones, exerçant dans des hôpitaux aux normes américaines.

Pour preuve, il y avait officiellement, en 2003, entre 40 et 50 essais cliniques et, entre 2007 et 2011, 1 852 essais ont été enregistrés au Clinical Trials Registry – India (CTRI). En 2011, 150 000 personnes étaient engagées dans de tels essais. Preuve s'il en aït, les entreprises d'externalisation des essais cliniques ont fleuri entre 2005 et 2012, passant d'une poignée à 150 opérateurs générant un chiffre d'affaires de 485 millions USD, depuis 2010. Le marché de la recherche clinique devrait, en Inde, doubler à l'horizon 2020, passant de 500 millions USD à un milliard USD.

Les observateurs estiment, en fait, que la croissance des essais cliniques est due au changement de la législation sur la propriété intellectuelle des médicaments. En effet, l'Inde a fait évoluer, en 2005, son cadre

juridique en renforçant la protection des intérêts des multinationales pharmaceutiques dans les essais cliniques. Or l'Inde n'a pas anticipé que ce changement juridique allait faire croître les essais cliniques, qui n'étaient qu'insuffisamment encadrés.

Ce défaut de cadre juridique a eu pour conséquence une exploitation, parfois irraisonnée, des essais au point que des débordements importants ont été constatés. Selon le ministère de la santé indien, il y aurait eu, officiellement entre 2005 et 2012, 2 868 morts durant des essais cliniques. Malgré cette comptabilité macabre, le droit des patients n'en a pas pour autant été renforcé. Seulement deux entreprises ont, par exemple, compensées le décès de patients en versant des indemnités : Novartis a versé 250 000 roupies (+/- 3 300 €) dans le cas d'un patient et Sun Pharmaceuticals, 50 000 roupies (+/- 650 €) pour un autre.

Les scandales à répétition sur des essais cliniques douteux sinon illégaux

- Le fait cristalliseur : les essais cliniques illégaux de Indore en 2011 (Madhya Pradesh)

L'Etat du Madhya Pradesh (Etat pauvre du centre de l'Inde de 72 millions d'habitants) a enquêté, en 2011, sur les pratiques de l'hôpital public « Maharaja Yeshwant Ra » à Indore où 73 essais cliniques ont été réalisés avec la participation de 3 300 patients, dont 1 833 enfants. 81 patients, dont 18 enfants, ont eu de graves effets indésirables et certains sont même décédés. Si l'enquête officielle n'a pas permis de lier ces faits aux essais, des militants des droits de l'homme ont signalé, d'une part, que les médecins de l'hôpital, pratiquant ces essais, faisaient également partis des comités d'éthique de leurs propres essais et, d'autre part, que les patients volontaires n'avaient pas été informés des conséquences de l'expérimentation qu'ils allaient subir.

En 2012, le régulateur pharmaceutique indien, Central Drugs Control Standard Organization (CDSCO), a dû faire face à plusieurs rapports indiquant qu'il avait approuvé certains médicaments sans les essais cliniques requis et que près de 2 000 patients indiens étaient morts lors d'essais cliniques, uniquement, entre 2007 et 2010. Toutefois, aucune étude sérieuse n'a pas pu démontrer si leur décès est réellement lié à une défaillance dans les protocoles d'essais ou à leur propre maladie.

- Le fait déclencheur : la décision de la Cour Suprême indienne de janvier 2013 sur la question de droit posé par une ONG du Madhya Pradesh

Un recours en constitutionnalité a été introduit par l'ONG « Swasthya Adhikar Manch » auprès de la Cour Suprême, en vertu de l'article 32 de la Constitution, à propos de la légalité des essais cliniques menés par des hôpitaux sur des patients indiens.

Dans cette décision du 3 janvier 2013, la Cour Suprême a demandé, sous des termes très durs, au gouvernement de revoir sa politique de régulation des essais cliniques. En effet, elle a souligné « *le sommeil profond* » du ministère de la santé face aux « *rackets* » des industriels pharmaceutiques qui considéraient les indiens comme des « *cochons d'Inde* ».

- La réponse du ministère de la santé

En réponse à ces accusations de la société civile et à l'injonction de la Cour Suprême, le ministère de la santé indien a cherché à minimiser le nombre de décès lors des essais en signalant que ces deux dernières années, leur nombre avait baissé passant de 637 en 2009 à 436 en 2012. Or en les rapportant aux nombres d'essais cliniques enregistrés, il y a eu 391 essais cliniques enregistrés en 2009 pour 637 morts (ratio de 1,629 morts par essai), 500 essais cliniques en 2010 pour 668 morts (ratio de 1,336), 325 essais cliniques en 2011 pour 438 décès (ratio de 1,347) et, enfin 262 essais en 2012 pour 436 décès (ratio de 1,664). Il semble bien que l'an passé les décès lors de essais aient connu, pourtant, une reprise.

Cependant, le ministère de la santé a pris acte des défaillances du système et a donc créé 4 groupes de travail chargés d'examiner les 420 cas « suspects » et de faire des propositions d'amélioration des essais.

A l'issue de ces groupes, le ministère a revu son corpus juridique. Il a, le 8 février 2013, amendé la loi sur les médicaments et les cosmétiques de 1945 en insérant 2 amendements : la compensation financière intégralement prise en charge par l'initiateur du projet de recherche en cas de préjudices ou

de décès (amendement 122 DAB) et le contrôle *a priori* et *a posteriori* du comité d'éthique par le CDSCO (amendement 122 DD).

Vers un déclin des essais cliniques en Inde ?

L'agence américaine sur la recherche en santé, National Institute of Health, a suspendu, en juillet 2013, l'ensemble de ses 40 essais cliniques avec des établissements publics et privés indiquant que les conditions n'étaient plus réunies. En effet, le flou entourant l'obligation pour le laboratoire de supporter le risque financier est trop important notamment sur la définition des termes de « maladies » et « décès » contractées lors d'essais cliniques qui, par définition, testent des médicaments en cours de validation sur des patients déjà malades.

Cette insécurité financière provient des attermoissements juridiques indiens sur l'encadrement des essais cliniques dont il ressort que la séparation entre protection du patient, régulation du secteur et promotion de la R&D ne soit pas précise. Pour preuve, la Commission nationale des droits de l'homme indienne a, le 20 août 2013, transmis au ministère de la santé un rapport présentant des recommandations pour renforcer les droits de l'homme lors des essais cliniques notamment eu égard à la compensation des patients et aux respects de leurs droits.

La simple constatation de la baisse des essais cliniques, passant de 500 en 2010 à 262 en 2012 puis à quelques 25 pour le premier semestre 2013, montre que les industriels étrangers ont anticipé ces changements. Il faut, de plus, relier cette insécurité juridique sur les essais cliniques avec celle sur la propriété intellectuelle des médicaments depuis l'octroi de licences obligatoires à des génériqueurs indiens sur des médicaments fabriqués par BMS et Roche. Enfin, il n'est pas étonnant que ce signal vienne des Etats-Unis qui continuent de placer l'Inde dans leur liste des pays à risque pour la propriété intellectuelle, sujet de préoccupation lors du dernier CEO Forum indo-américain. Plusieurs cabinets américains (BCG et McKinsey) ont justement publié des rapports sur une insécurité juridique grandissante en Inde qui grèverait les intérêts des groupes pharmaceutiques américains.

Ironiquement, la boucle est bouclée. Alors qu'en 2005, l'Inde apportait une sécurité juridique aux brevets pharmaceutiques qui a eu pour conséquence de faire exploser le marché de l'externalisation des essais cliniques, elle a détricoté, sous l'impulsion de la Cour suprême, cette sécurité juridique qui engendre, maintenant, une baisse des essais. Ces derniers développements porteront certainement atteinte à l'image et à la compétitivité de l'Inde comme nouvelle pharmacie du Monde. Ceci étant, le renforcement de la législation notamment sur les comités d'éthique apporte plus de garantie pour la protection des droits des patients.

Mieux encadrer les essais cliniques par le renforcement des comités d'éthique

Eléments préalables au lancement des essais cliniques :

Les essais cliniques en Inde sont définis par la loi sur les médicaments et les cosmétiques de 1945 comme « *une étude systématique d'un nouveau médicament sur un sujet humain de façon à obtenir des informations nécessaires à la découverte et/ou la vérification d'effets cliniques, pharmacologique, contraires ou non, et avec pour objectif de déterminer la sécurité et l'efficacité de ce nouveau médicament* ».

Tout essai clinique ne peut commencer qu'après l'approbation conjointe du projet de recherche par le Drug Controller General of India (DCGI) et par un comité d'éthique indépendant (Institutional Ethics Committee). Après l'avis positif de ces deux structures, le DCGI délivre un certificat de non-objection (Non-Objection Certificate) qui ouvre la possibilité au promoteur des essais cliniques d'enregistrer son projet.

Depuis son lancement le 20 Juillet 2007 avec le soutien de l'OMS, le CTRI (Clinical Trials Registry – India) est la structure *ad hoc* qui centralise l'ensemble des essais cliniques pratiqués sur le territoire indien. Depuis sa création, il a enregistré plus de 3 300 essais. Enregistrement d'abord volontaire, il a été rendu obligatoire, en 2009. Par ailleurs, les onze grandes revues biomédicales en Inde exigent la présentation du numéro de l'enregistrement des essais cliniques comme une condition préalable à la publication des résultats. La base de données du CTRI, accessible en ligne, est mise à jour toutes les 4 semaines.

Les comités d'éthique : organisation, fonctionnement et pouvoirs

Adopter une démarche éthique dans la façon de pratiquer la médecine en Inde ne date pas de 1940, date de l'entrée en vigueur de la loi sur les médicaments et les cosmétiques en Inde, mais bien de 1 600 avant Jésus-Christ lorsque le médecin Charaka a défini le traité de médecine ayurvédique.

Fort de cet héritage ancestral, la pratique médicale indienne s'est mise en conformité avec les principes éthiques contenus dans la Déclaration d'Helsinki et doit respecter trois principes fondamentaux : la justice, le respect des personnes et le bien-être des patients. Le Conseil indien de la recherche médicale (Indian Council Of Medical Research) a défini, en 2006, les « *Lignes directrices éthiques pour la recherche biomédicale sur des sujets humains* » (Ethical Guidelines For Biomedical Research on Human Participants).

Chaque institution indienne qui réalise des recherches biomédicales doit disposer d'un comité d'éthique. Le promoteur d'un projet de recherche biomédicale doit donc saisir le comité d'éthique de l'établissement dans lequel il est susceptible d'organiser ses essais cliniques. Chaque comité d'éthique est enregistré au CDSCO qui tient une liste à jour et disponible en ligne (Registration of Ethics Committee). A ce jour, il y a 566 comités enregistrés auprès du Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO). Chaque comité doit être ouvert aux inspecteurs de la CDSCO et a une durée d'existence de 3 ans à partir de la date d'enregistrement.

L'avis d'un comité d'éthique se porte sur le protocole, les méthodes et les modalités de recrutement des sujets (consentement, indemnisation, risques encourus...). Les comités d'éthique sont compétents pour examiner le projet d'un point de vue scientifique et méthodologique que ce soit au début et pendant le déroulement des essais.

Le comité d'éthique est une création *sui generis* puisque ses membres doivent préciser, dès le départ et par écrit, l'autorité en vertu de laquelle il est créé, ses conditions d'adhésion, ses termes de référence, ses conditions de nomination et ses bureaux.

- Responsabilités des comités d'éthique

Le comité doit être exempt de toute partialité et d'influence qui pourraient nuire à son objectivité et à l'examen de l'ensemble des aspects éthiques des propositions du projet. Les responsabilités d'un comité d'éthique peuvent être définies sur la base de la protection de la dignité, des droits et du bien-être des participants potentiels, de l'assurance que les valeurs éthiques universelles et des normes scientifiques internationales soient appliquées et de l'assurance que les résultats répondent aux besoins locaux de soins de santé.

La responsabilité juridique des membres du comité ne peut être engagée car elle n'est pas prévue par la loi. Ce comité, indépendant, prend des décisions collégiales qui exemptent les membres de toute responsabilité individuelle. Toutefois, il pourrait être possible d'ester en justice en attaquant le contrat liant l'institution, le sponsor et l'enquêteur. Une responsabilité du fait d'autrui pourrait être ainsi engagée mais aucune jurisprudence indienne n'a validé cette possibilité.

- Désignation et organisation des comités d'éthique

Le comité d'éthique doit être multidisciplinaire, multisectorielle et à la fois indépendant et compétent. Il doit compter entre 7 et 15 membres et il faut un quorum minimum de 5 personnes pour qu'il puisse statuer. La représentation du genre, en son sein, doit refléter les préoccupations du projet de recherche.

Une fois réunis, les membres nomment, parmi eux, un président qui doit être extérieur à l'institution accueillant les essais tandis que le secrétaire du comité peut y appartenir et est employé à plein temps. Le comité d'éthique doit être composé de : un président, une à deux personnes de science médicale, un à deux cliniciens issus de différents instituts de recherche, un expert juridique ou un juge à la retraite, un scientifique ou un représentant de l'organisme bénévole à but non gouvernementale, un philosophe ou un éthicien ou un théologien, un membre de la communauté et, enfin, un secrétaire du comité. Les membres scientifiques du comité doivent justifier d'une expertise médicale et de diplômes de médecine dûment obtenus.

Les membres doivent déclarer leur conflit d'intérêt au président du comité puis se retirer du comité. Cette déclaration se fait par écrit et est consignée dans les minutes du compte-rendu du comité.

Les membres des comités sont encouragés à suivre des formations afin qu'ils soient au courant de toutes les nouvelles orientations et évolutions.

- **Le fonctionnement des comités d'éthique**

Le comité d'éthique a ses propres procédures normalisées définies dans un règlement intérieur (Standing Operating Procedures – SOP). Si elles sont mises à jour, les membres doivent en être informés.

L'évaluation éthique du projet doit être faite lors de réunions formelles réunissant tous les membres du comité et toute décision est prise que si le quorum est atteint. Le comité doit se réunir à intervalles réguliers et ne doit pas garder une décision en attente pendant plus de 3-6 mois. Des examens périodiques sont effectués conformément aux modes opératoires normalisés.

Les critères d'évaluation du projet s'appuient sur :

- la conception scientifique et la conduite de l'étude ;
- l'examen des risques prévisibles et des bénéfices potentiels ;
- la procédure pour la sélection des sujets, y compris l'inclusion / exclusion, les critères de retrait ou encore les détails de publicité des résultats ;
- la gestion des blessures liées à la recherche, les événements indésirables et la rémunération des patients ;
- la justification pour le placebo et la disponibilité des produits après l'étude ;
- la fiche d'information des patients et le formulaire de consentement éclairé dans la langue locale ;
- la protection de la vie privée et de la confidentialité ;
- les plans pour l'analyse de données et de reporting ;
- le respect de toutes les exigences réglementaires et directives applicables ;
- la véracité des diplômes des chercheurs et la sécurité des locaux dans lesquels sont pratiqués les essais ;
- les critères de suspension ou de retrait de l'étude.

- **Le processus de décision**

Le comité d'éthique doit être en mesure de fournir un examen complet et adéquat des propositions de recherche qui lui sont soumises. Réuni à intervalles réguliers pour examiner les nouvelles propositions, il évalue les progrès annuels et rédige un rapport final de toutes les activités de recherche impliquant des êtres humains. Un ordre du jour prévu structure ses réunions.

- La décision doit être prise par un large consensus après que les conditions de quorum soient satisfaites de recommander / rejeter / suggérer la modification d'un examen. Il appartient au secrétaire du comité de communiquer la décision par écrit ;
- une décision négative doit toujours être justifiée par des motifs clairement définis ;
- un membre peut décider de revenir sur sa décision positive sur une étude dans l'hypothèse où il recevrait des informations susceptibles de nuire au rapport bénéfices/risques du projet de recherche ;
- L'essai clinique doit être arrêté si le comité d'éthique estime que les objectifs de l'essai ont déjà été obtenus à mi-chemin ou que les résultats obtenus sont sans équivoques ;
- en cas de résiliation prématurée de l'étude, la notification au comité doit comporter les motifs de résiliation ainsi que le sommaire des résultats réalisés jusqu'au jour de cette résiliation ;
- en tant que de besoin, un chercheur ou un représentant des groupes de patients ou de groupes d'intérêt peut être invité à présenter son expertise lors d'une réunion du comité ;

- un expert du sujet de recherche peut être invité à présenter ses points de vue sur la recherche engagée, mais il ne doit pas prendre part au processus de prise de décision. Cependant, son opinion doit être enregistrée dans le procès-verbal de séance ;
- les réunions sont consignées dans un procès-verbal qui doit être approuvé et signé par le président du comité. Toutes les décisions sont communiquées par écrit au promoteur/investigateur.

Par ailleurs, trois types de circonstances doivent être portés à la connaissance du comité d'éthique :

- toute modification du protocole initialement approuvé, accompagnée, en plus, d'une justification pertinente ;
- tout effet indésirable, grave, inattendu et des conséquences irréversibles sur les patients ;
- toute nouvelle information susceptible d'influencer le déroulement de l'étude.

L'avis conforme ou non du comité d'éthique lie l'investigateur car sans cet aval, la DCGI ne délivrera pas le certificat de non-objection qui ouvre droit à l'inscription au registre des essais cliniques.

Enregistrements et traçabilité

La documentation et la communication du comité doivent être datées, déposées et conservées selon des procédures écrites. Une stricte confidentialité doit être maintenue au cours de procédures d'accès et de récupération de ces informations.

Le comité doit garder une trace écrite de sa constitution et de sa composition, des CV de ses membres, du règlement intérieur du comité (SOP), des directives nationales et internationales, des exemplaires du protocole, des formats de collecte de données, de toute correspondance entre les membres du comité et les enquêteurs au moment de l'application du protocole, des prises de décision et du suivi de la recherche, des ordres du jour de toutes les réunions du comité, des PV de toutes les réunions du comité dûment signés par le président, des copies des décisions communiquées aux candidats, des enregistrements de toutes les notifications émises pour la résiliation prématurée d'une étude avec un résumé des raisons et, enfin, un rapport final de l'étude.

Il est recommandé que tous les dossiers doivent être conservés, en toute sécurité, après la fin de l'étude pendant au moins une période de 5 ans.

Les failles du dispositif

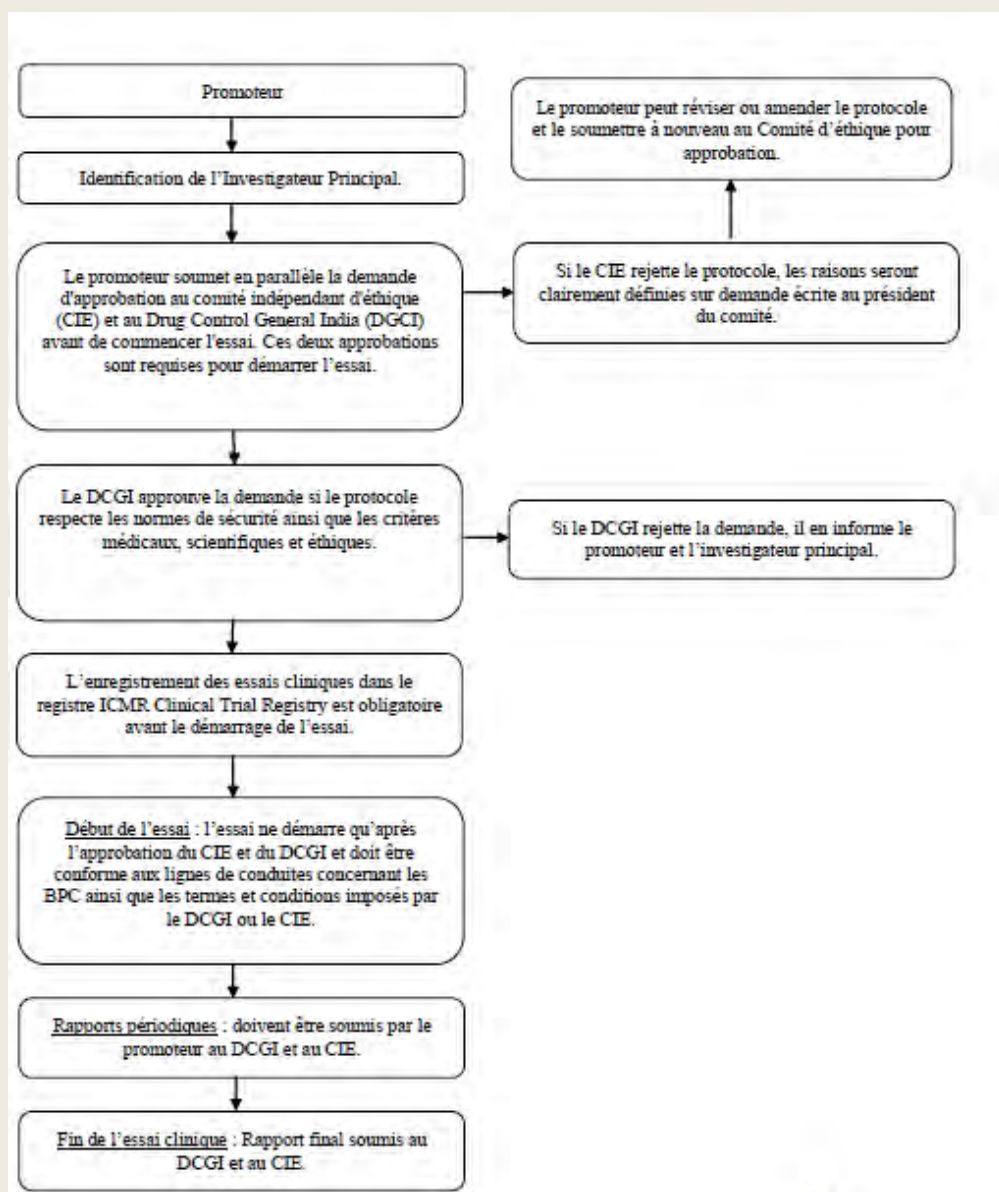
Des progrès ont été réels comme l'obligation de conserver, non plus 3 mais 5 ans, les documents relatifs au comité, ouvrir aux inspecteurs du CDSCO le contenu des travaux du comité ou encore celle de notifier par écrit un éventuel conflit d'intérêt. Toutefois, certains points méritent encore d'être relevés :

- les personnels d'inspections de la CDSCO sont au nombre de 12 pour tout le sous-continent. Des inspecteurs indiens sont en cours de recrutement mais se pose la question de leurs compétences techniques à mener de telles investigations. La montée en puissance de ce dispositif sera longue. Par ailleurs, la question de leur formation est essentielle dans la mesure où ils pourraient être formés par des institutions internationales mais la probabilité de ne plus rester dans un emploi public est grande afin de mieux gagner sa vie dans une entreprise privée.
- le marché florissant des entreprises d'externalisation des recherches cliniques n'en est pas pour autant régulée. Par exemple, il n'existe pas de fichier central délivrant un certificat d'exercice légal ou une norme justifiant la probité et la compétence des processus appliqués et des personnels recrutés.
- La rétribution financière des membres des comités d'éthique n'est abordée que seulement dans le règlement intérieur du comité qui est, par ailleurs, défini par ses propres membres. C'est toutefois un sujet d'interrogation actuellement pour le gouvernement. A ce jour, ce sont les sponsors qui versent une rétribution à l'institution pour mener des essais cliniques et une part de cette rétribution est, ensuite, reversée aux membres pour le financement de leurs déplacements et de leurs travaux. En définitive, les membres sont payés par les sponsors des essais cliniques.

- La nature de la responsabilité des membres n'est pas prévue par la loi mais fait l'objet de réflexions actuellement.

L'obligation de mener des essais cliniques pour évaluer la bioéquivalence de médicaments n'est pas prévue par la loi alors qu'elle devrait légitimement l'être

Annexe : tableau récapitulatif du processus d'approbation des essais cliniques en Inde



No Material Ethical Issues Tool (NMEIT)

Step 1

If the study meets the following criteria it will always require review at a full REC meeting:

- Clinical Trials of Investigational Medicinal Products (CTIMPs)
- Clinical investigations of medical devices prior to CE marking
- Research involving adults lacking capacity to consent and subject to the MCA (Eng) /AWI (Scot)
- Research involving exposure to ionising radiation which could be additional to that received in routine clinical care for any participant
- Research Tissue Bank (new application)
- Research Database (new application)
- Research involving prisoners
- Studies funded by the US Department for Health and Human Services

Step 2

If none of the above apply, reviewers should use the table below to identify which category the study most closely fits.

Category	Research type	Tick the category which most closely fits the study
i	Research using data or tissue that is anonymous ¹ to the researcher	
ii	Research using existing tissue samples already taken with consent for research	
iii	Research using 'surplus or extra tissue' with consent (e.g further blood taken at time of routine sampling, tissue taken during a 'clinically directed' procedure or non invasive or minimally invasive procedure in non vulnerable groups)	
iv	Questionnaire research that does NOT include highly sensitive areas ² or where accidental disclosure would NOT have serious consequence (<i>sensitive questionnaires which are validated for use in the proposed population are acceptable for PR</i>)	
v	Research interview / focus group that does not include highly sensitive areas or where accidental disclosure would NOT have serious consequence	
vi	Research surveying the safety or efficacy of established non drug treatments, involving limited intervention and NO change to the patient's treatment.	
vii	Minimally invasive basic science studies involving healthy volunteers	
ix	Other study which does not have any 'Material Ethical Issues'	

N.B: Research involving children may be considered for Proportionate Review where it does not have any 'material ethical issues'.

¹ Where the researcher does not intend to access any patient identifiable data during any of the stages of research.

² This refers to questions which may cause anxiety because of the nature of the question or of the population being asked. Assessment of a question's sensitive nature might be influenced by whether the answers are to be anonymised.

ANNEXE 2 : ENQUETE MISSION AUPRES DES CPP

1 DESCRIPTION DE L'ENQUETE

1.1 Informations générales de l'enquête

Nom de l'enquête	CPP
Nombre d'Invitations envoyées	69
Nombre de réponses validées	29
Nombre de réponses partielles	0

2 QUESTIONS ET VARIABLES

2.1 Questions

➤ Nom

Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	CPP Île de France VIII
AMIENS	CPP Nord-Ouest II
ANGERS	CPP OUEST II
ARS ALSACE	CPP Est IV
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	CPPSOOM 4
ARS NORD PAS DE CALAIS	CPP Nord Ouest IV
ARS PACA	CPP Sud Méditerranée 1
ARS POITOU CHARENTES	CPP OUEST III
ARS RHONE ALPES 3	CPP SUD EST IV
AULNAY	CPP Ile-de-France X
BESANCON	CPP EST II
BREST	CPP Ouest 6
CAEN	CPP NORD OUEST III
CLERMONT FERRAND	CPP Sud-Est 6
GRENOBLE	CPP SUD EST V
LIMOGES	CPPSOOM4
LYON	Sud Est II
LYON bis	CPP Sud-Est III
MONTPELLIER	CPP SUD MEDITERRANEE IV
NANTES	CPP Ouest IV
NICE	CPP SUD MEDITERRANEE V
PARIS	CPP Ile de France 1
PITIE SALPET	
ROUEN	CPP NORD-OUEST I
St ANTOINE	Comité de Protection des Personnes
TOURS	CPP TOURS OUEST 1
ARS BRETAGNE	CPP Ouest V
TOULOUSE	CPP SUD OUEST et OUTRE MER II

➤ **Date de création**

Données

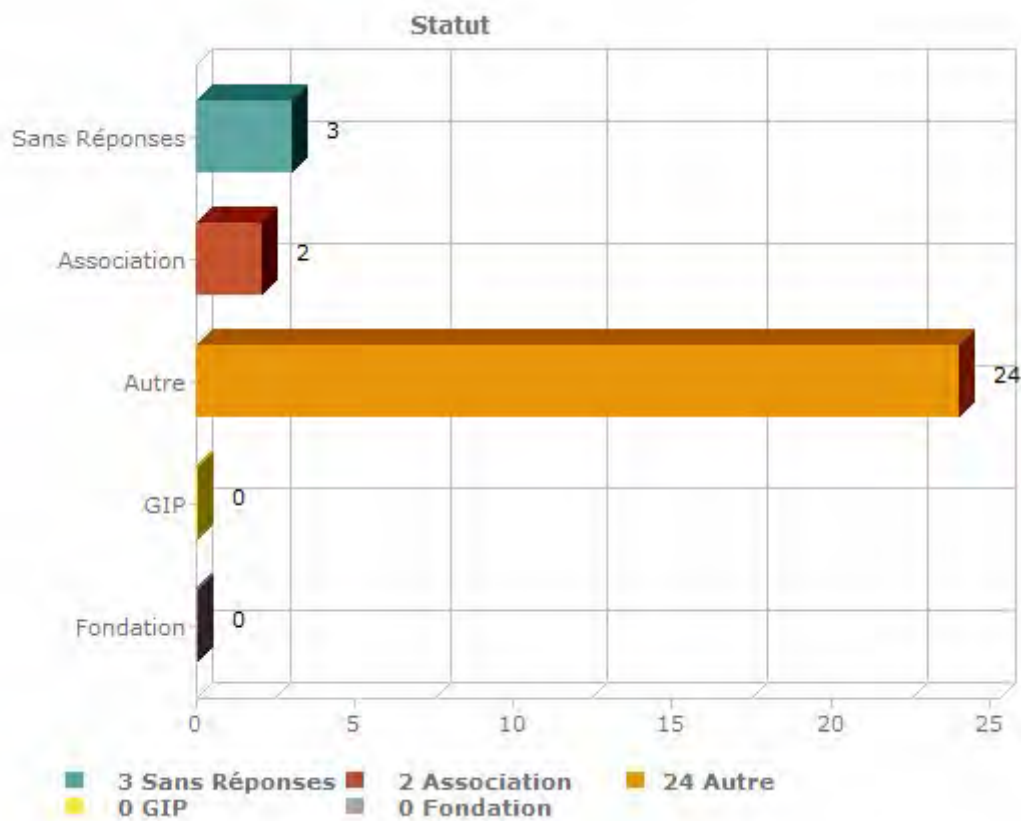
Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	5	17.2 %
Choix1	24	82.8 %

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	-
AMIENS	12/06/2006
ANGERS	28/01/1991
ARS ALSACE	21/10/1991
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	-
ARS LIMOUSIN	12/06/2006
ARS NORD PAS DE CALAIS	01/09/2006
ARS PACA	28/08/2006
ARS POITOU CHARENTES	30/01/1991
ARS RHONE ALPES 3	-
AULNAY	07/09/2006
BESANCON	01/08/2006
BREST	-
CAEN	19/08/2006
CLERMONT FERRAND	12/06/2006
GRENOBLE	14/01/1991
LIMOGES	12/06/2006
LYON	15/05/1991
LYON bis	15/05/1991
MONTPELLIER	06/10/1992
NANTES	26/06/2006
NICE	26/08/2006
PARIS	12/06/2006
PITIE SALPET	-
ROUEN	30/07/2006
St ANTOINE	22/05/1991
TOURS	02/07/1990
ARS BRETAGNE	25/08/2006
TOULOUSE	26/07/2006

► Statut

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Association	2	6.9 %
Autre	24	82.8 %
GIP	0	0 %
Fondation	0	0 %

2.2 Dernière date de nomination des membres

Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Choix1	26	89.7 %

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	-
AMIENS	19/07/2012
ANGERS	24/01/2013
ARS ALSACE	13/08/2012
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	-
ARS LIMOUSIN	12/12/2012
ARS NORD PAS DE CALAIS	03/07/2012
ARS PACA	12/06/2012
ARS POITOU CHARENTES	25/06/2012
ARS RHONE ALPES 3	13/06/2012
AULNAY	14/06/2012
BESANCON	24/08/2012
BREST	12/06/2012
CAEN	02/10/2012
CLERMONT FERRAND	14/06/2012
GRENOBLE	19/06/2012
LIMOGES	12/06/2012
LYON	13/06/2012
LYON bis	25/06/2012
MONTPELLIER	03/07/2012
NANTES	24/01/2013
NICE	31/12/2012
PARIS	12/06/2006
PITIE SALPET	-
ROUEN	20/06/2012
St ANTOINE	28/05/2013
TOURS	03/09/2012
ARS BRETAGNE	31/05/2012
TOULOUSE	05/07/2012

2.3 Nombre de membres désignés

Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

Somme	663
Moyenne	24.6
Médiane	25
Ecart type	5.1
Variance	26.5

2.4 Nombre de réunions annuelles

Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

Somme	344
Moyenne	12.7
Médiane	11
Ecart type	3.5
Variance	12.2

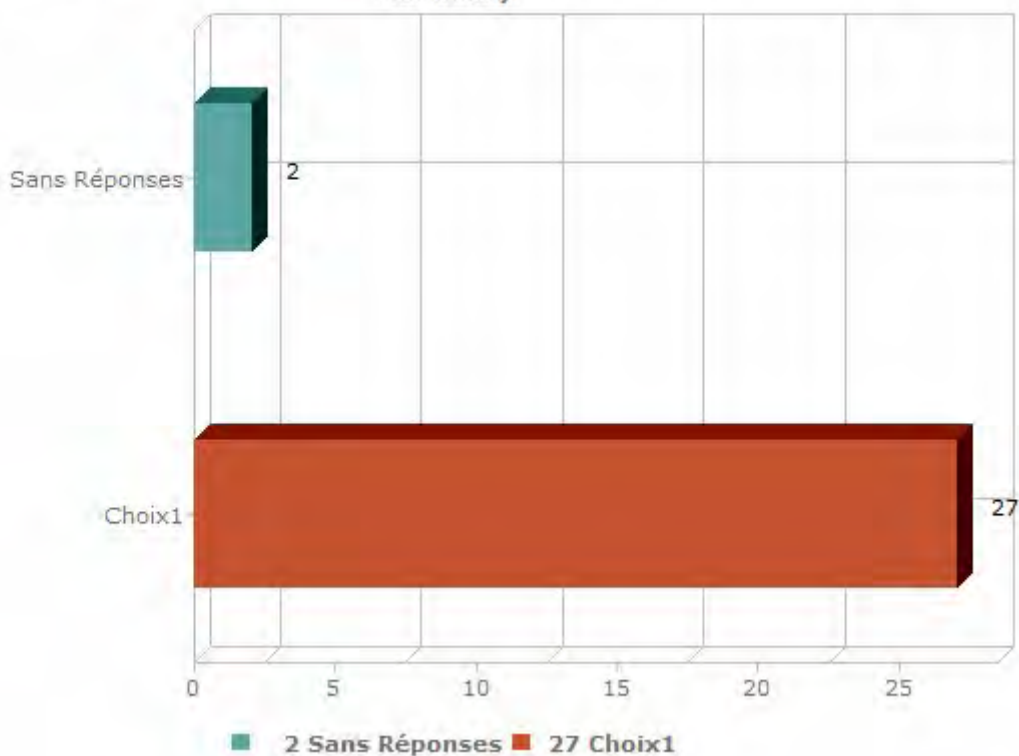
Détails

Nom complet	Valeur numérique
AMBROISE PARE	18
AMIENS	11
ANGERS	12
ARS ALSACE	11
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	12
ARS NORD PAS DE CALAIS	11
ARS PACA	11
ARS POITOU CHARENTES	11
ARS RHONE ALPES 3	21
AULNAY	12
BESANCON	11
BREST	12
CAEN	11
CLERMONT FERRAND	11
GRENOBLE	12
LIMOGES	12
LYON	22
LYON bis	22
MONTPELLIER	12
NANTES	11
NICE	12
PARIS	11
PITIE SALPET	
ROUEN	11
St ANTOINE	11
TOURS	11
ARS BRETAGNE	11
TOULOUSE	11

2.5 Nombre de membres participant de façon régulière (plus d'une réunion sur deux)

Graphique

Nombre de membres participant de façon régulière (plus d'une réunion sur deux)



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

Somme	503.5
Moyenne	18.6
Médiane	20
Ecart type	4.1
Variance	16.8

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	15
AMIENS	24
ANGERS	20
ARS ALSACE	22
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	13
ARS NORD PAS DE CALAIS	26
ARS PACA	25
ARS POITOU CHARENTES	15
ARS RHONE ALPES 3	12
AULNAY	15
BESANCON	12
BREST	15
CAEN	13
CLERMONT FERRAND	22
GRENOBLE	23
LIMOGES	14
LYON	20
LYON bis	17
MONTPELLIER	22
NANTES	20
NICE	22.5
PARIS	21
PITIE SALPET	
ROUEN	18
St ANTOINE	19
TOURS	20
ARS BRETAGNE	18
TOULOUSE	20

2.6 Nombre de réunions annulées en 2012 faute de quorum (article R. 1123-11 du code de la santé publique)

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

Somme	1
Moyenne	0
Médiane	0
Ecart type	0.2
Variance	0

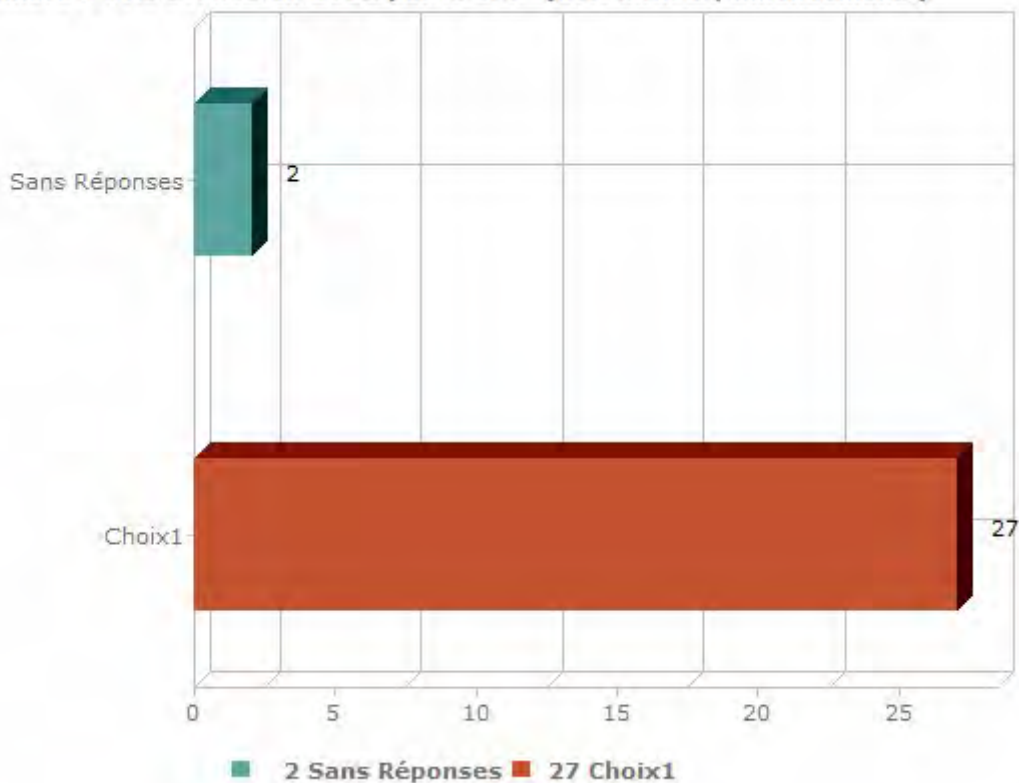
Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	0
AMIENS	0
ANGERS	1
ARS ALSACE	0
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	0
ARS NORD PAS DE CALAIS	0
ARS PACA	0
ARS POITOU CHARENTES	0
ARS RHONE ALPES 3	0
AULNAY	0
BESANCON	0
BREST	0
CAEN	0
CLERMONT FERRAND	0
GRENOBLE	0
LIMOGES	0
LYON	0
LYON bis	0
MONTPELLIER	0
NANTES	0
NICE	0
PARIS	0
PITIE SALPET	
ROUEN	0
St ANTOINE	0
TOURS	0
ARS BRETAGNE	0
TOULOUSE	0

2.7 Nombre d'avis donnés en 2012 par le CPP (avis initiaux, amendements)

Graphique

Nombre d'avis donnés en 2012 par le CPP (avis initiaux, amendements)



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

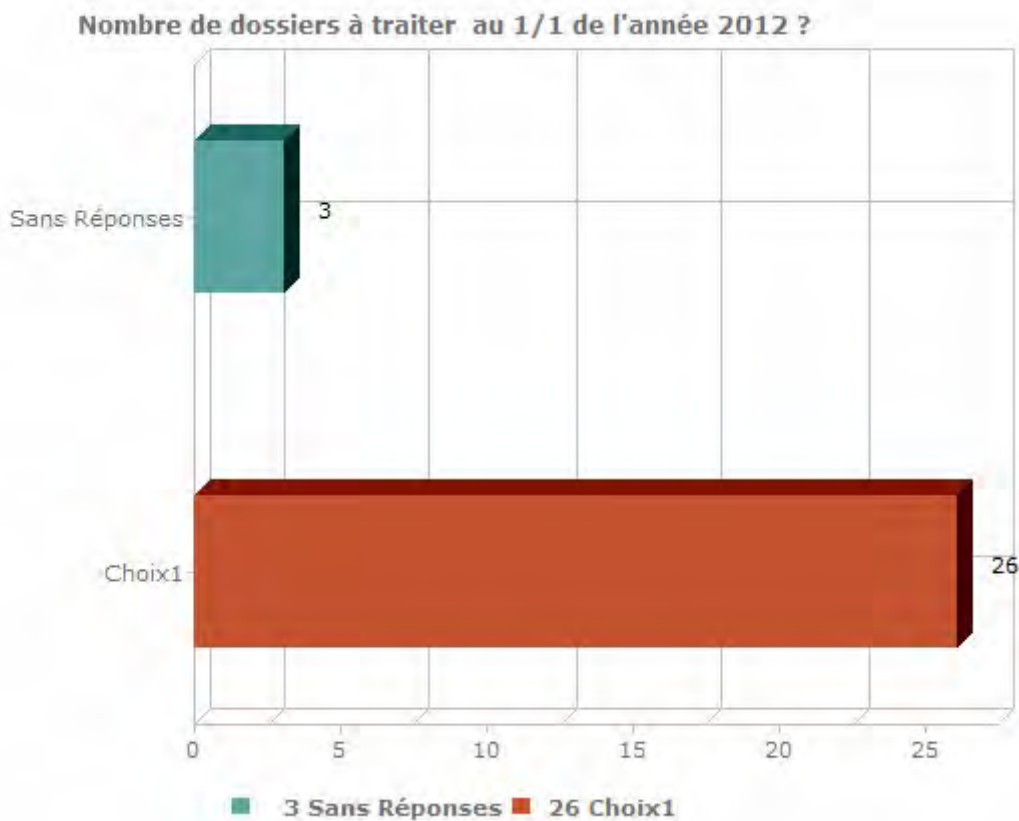
Somme	5237
Moyenne	194
Médiane	180
Ecart type	79.3
Variance	6291.1

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	359
AMIENS	133
ANGERS	160
ARS ALSACE	140
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	116
ARS NORD PAS DE CALAIS	220
ARS PACA	200
ARS POITOU CHARENTES	170
ARS RHONE ALPES 3	443
AULNAY	212
BESANCON	201
BREST	236
CAEN	158
CLERMONT FERRAND	190
GRENOBLE	180
LIMOGES	116
LYON	203
LYON bis	106
MONTPELLIER	213
NANTES	202
NICE	271
PARIS	318
PITIE SALPET	
ROUEN	166
St ANTOINE	93
TOURS	146
ARS BRETAGNE	168
TOULOUSE	117

2.8 Nombre de dossiers à traiter au 1/1 de l'année 2012 ?

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Choix1	26	89.7 %

Statistiques

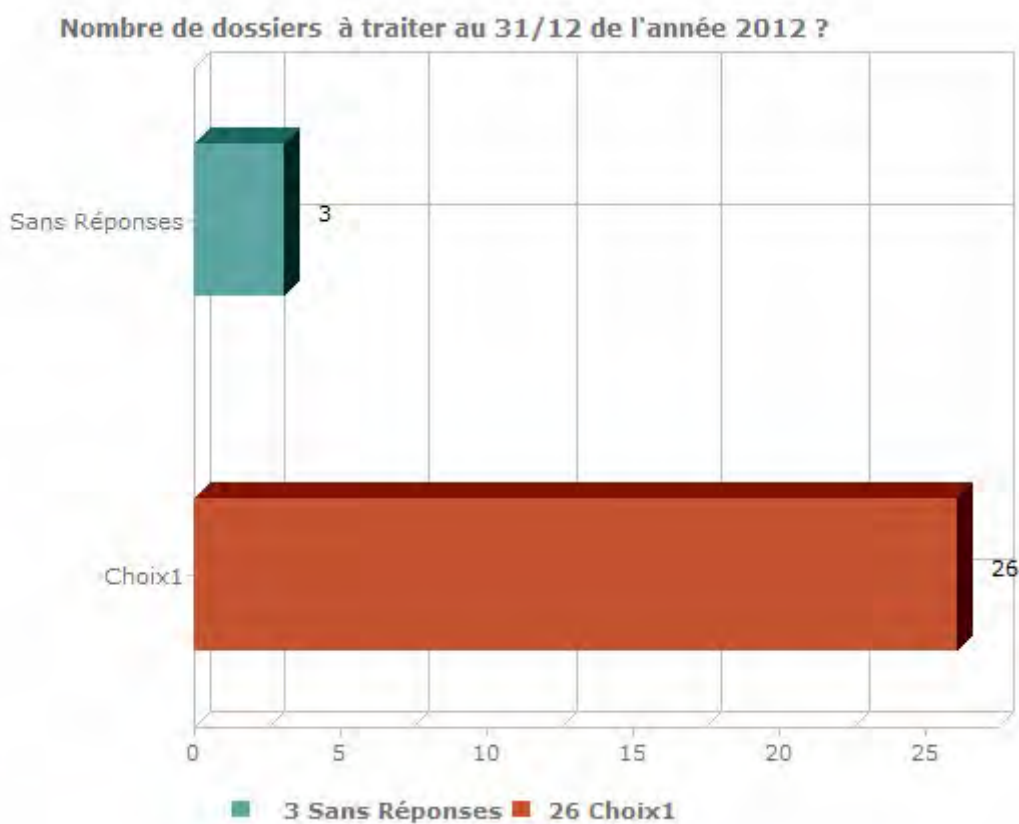
Somme	295
Moyenne	11.3
Médiane	7
Ecart type	11
Variance	122

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	26
AMIENS	3
ANGERS	2
ARS ALSACE	0
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	
ARS NORD PAS DE CALAIS	20
ARS PACA	10
ARS POITOU CHARENTES	10
ARS RHONE ALPES 3	10
AULNAY	7
BESANCON	19
BREST	0
CAEN	6
CLERMONT FERRAND	0
GRENOBLE	2
LIMOGES	3
LYON	30
LYON bis	11
MONTPELLIER	24
NANTES	10
NICE	7
PARIS	34
PITIE SALPET	
ROUEN	39
St ANTOINE	7
TOURS	4
ARS BRETAGNE	5
TOULOUSE	6

2.9 Nombre de dossiers à traiter au 31/12 de l'année 2012 ?

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Choix1	26	89.7 %

Statistiques

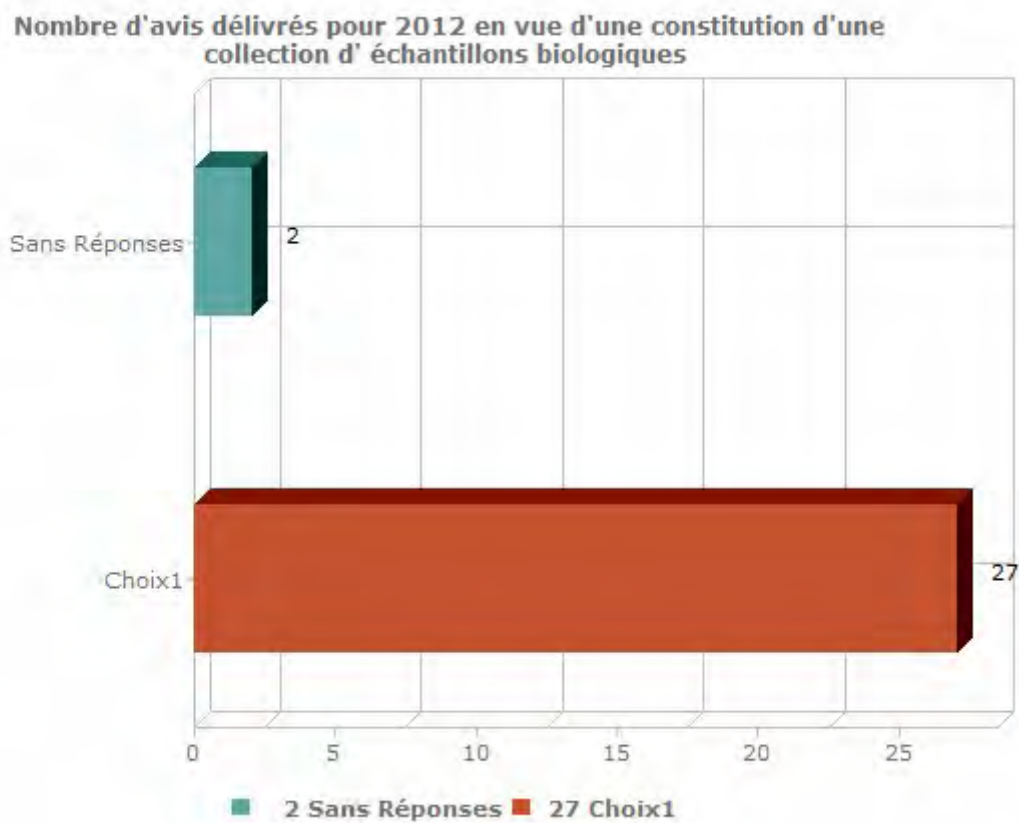
Somme	414
Moyenne	15.9
Médiane	8.5
Ecart type	22.8
Variance	519.2

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	14
AMIENS	4
ANGERS	6
ARS ALSACE	8
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	
ARS NORD PAS DE CALAIS	21
ARS PACA	22
ARS POITOU CHARENTES	7
ARS RHONE ALPES 3	11
AULNAY	5
BESANCON	24
BREST	0
CAEN	4
CLERMONT FERRAND	0
GRENOBLE	2
LIMOGES	116
LYON	30
LYON bis	10
MONTPELLIER	22
NANTES	3
NICE	13
PARIS	31
PITIE SALPET	
ROUEN	36
St ANTOINE	6
TOURS	4
ARS BRETAGNE	9
TOULOUSE	6

2.10 Nombre d'avis délivrés pour 2012 en vue d'une constitution d'une collection d'échantillons biologiques

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

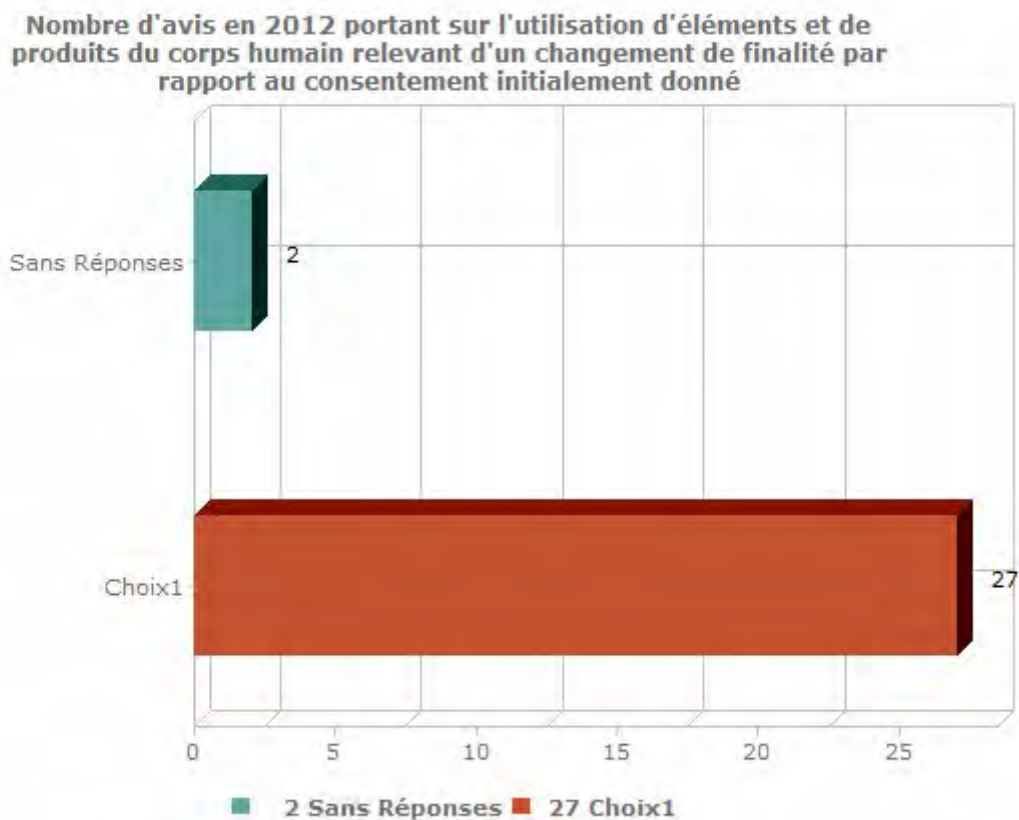
Somme	84
Moyenne	3.1
Médiane	2
Ecart type	3.6
Variance	13.2

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	2
AMIENS	1
ANGERS	9
ARS ALSACE	6
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	0
ARS NORD PAS DE CALAIS	4
ARS PACA	6
ARS POITOU CHARENTES	0
ARS RHONE ALPES 3	7
AULNAY	0
BESANCON	0
BREST	0
CAEN	0
CLERMONT FERRAND	5
GRENOBLE	2
LIMOGES	0
LYON	3
LYON bis	0
MONTPELLIER	5
NANTES	1
NICE	0
PARIS	15
PITIE SALPET	
ROUEN	4
St ANTOINE	2
TOURS	2
ARS BRETAGNE	2
TOULOUSE	8

2.11 Nombre d'avis en 2012 portant sur l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain relevant d'un changement de finalité par rapport au consentement initialement donné

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

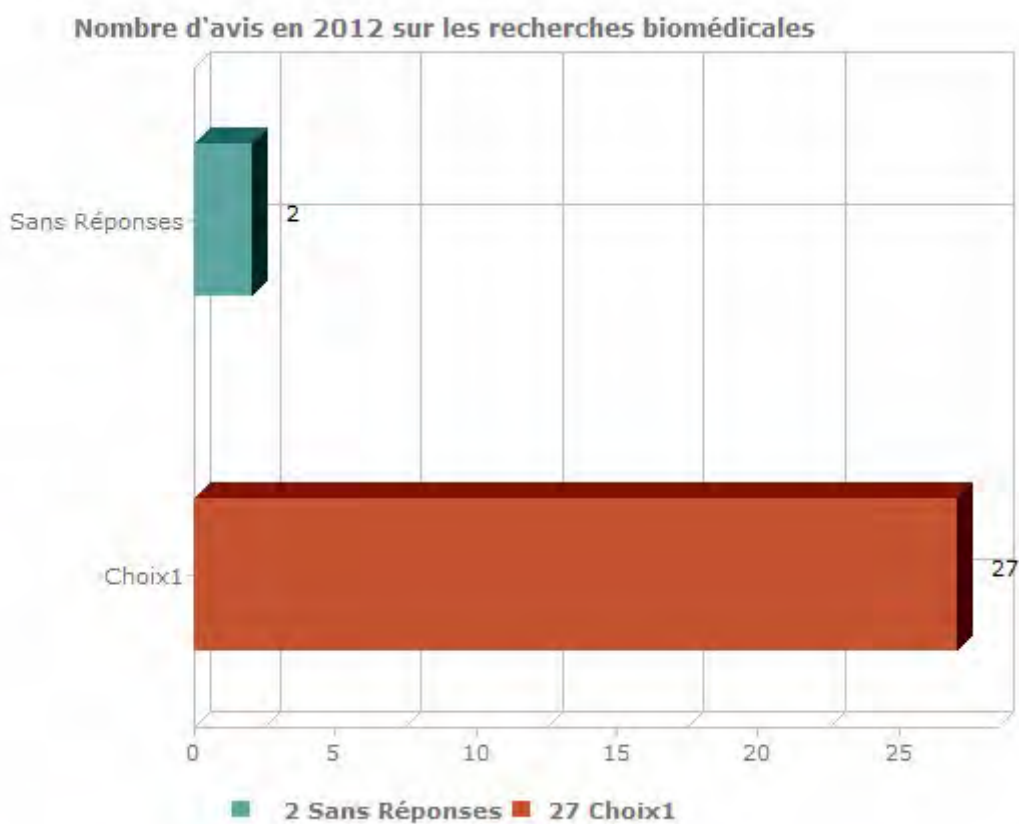
Somme	14
Moyenne	0.5
Médiane	0
Ecart type	1.3
Variance	1.6

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	0
AMIENS	5
ANGERS	0
ARS ALSACE	0
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	3
ARS NORD PAS DE CALAIS	0
ARS PACA	0
ARS POITOU CHARENTES	0
ARS RHONE ALPES 3	0
AULNAY	0
BESANCON	0
BREST	0
CAEN	0
CLERMONT FERRAND	0
GRENOBLE	0
LIMOGES	3
LYON	0
LYON bis	0
MONTPELLIER	1
NANTES	0
NICE	0
PARIS	0
PITIE SALPET	
ROUEN	2
St ANTOINE	0
TOURS	0
ARS BRETAGNE	0
TOULOUSE	0

2.12 Nombre d'avis en 2012 sur les recherches biomédicales

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

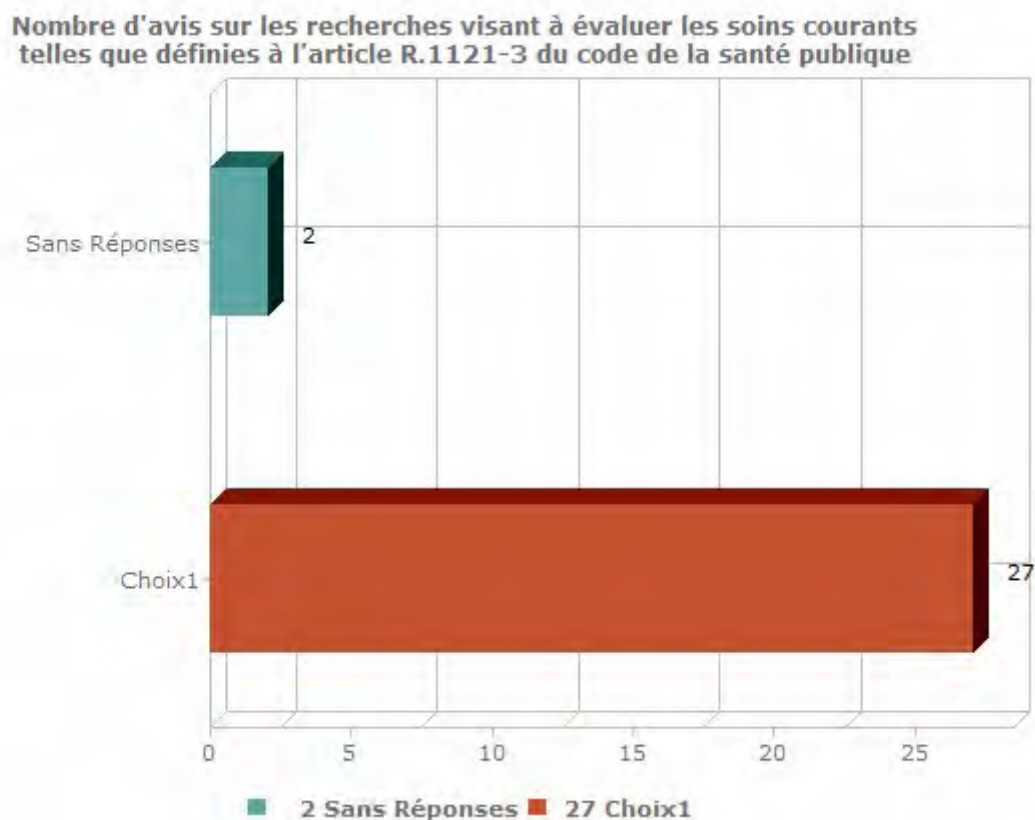
Somme	1964
Moyenne	72.7
Médiane	46
Ecart type	72.7
Variance	5281.7

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	351
AMIENS	32
ANGERS	31
ARS ALSACE	39
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	25
ARS NORD PAS DE CALAIS	67
ARS PACA	68
ARS POITOU CHARENTES	31
ARS RHONE ALPES 3	107
AULNAY	201
BESANCON	43
BREST	49
CAEN	37
CLERMONT FERRAND	77
GRENOBLE	54
LIMOGES	25
LYON	43
LYON bis	46
MONTPELLIER	198
NANTES	44
NICE	138
PARIS	57
PITIE SALPET	
ROUEN	36
St ANTOINE	34
TOURS	46
ARS BRETAGNE	31
TOULOUSE	54

2.13 Nombre d'avis sur les recherches visant à évaluer les soins courants telles que définies à l'article R.1121-3 du code de la santé publique

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

Somme	174
Moyenne	6.4
Médiane	5
Ecart type	4.6
Variance	20.9

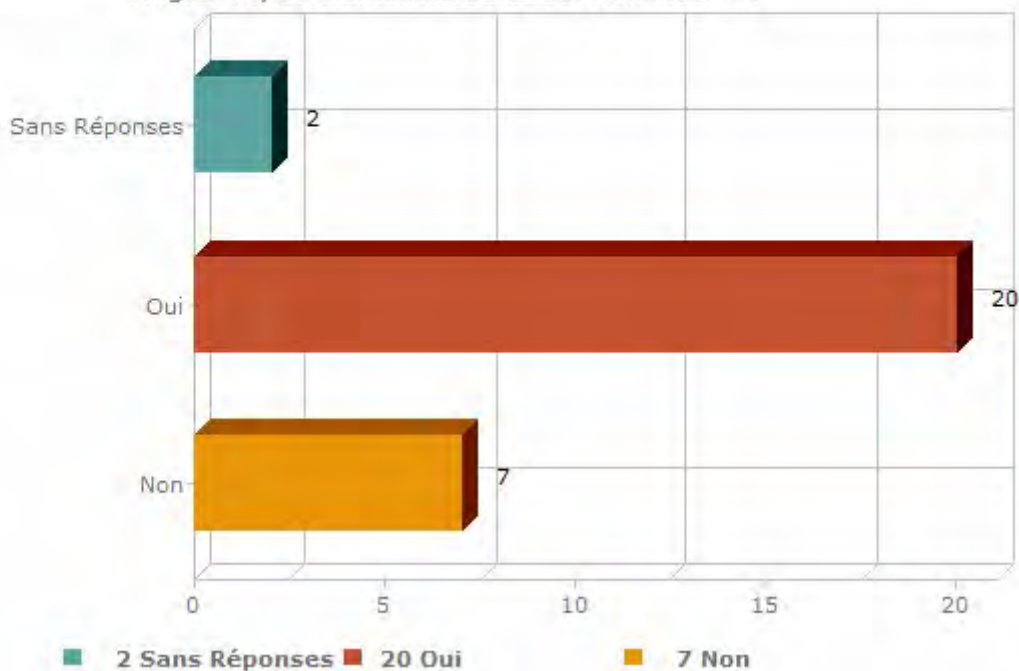
Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	6
AMIENS	6
ANGERS	5
ARS ALSACE	2
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	3
ARS NORD PAS DE CALAIS	2
ARS PACA	2
ARS POITOU CHARENTES	12
ARS RHONE ALPES 3	2
AULNAY	5
BESANCON	2
BREST	13
CAEN	3
CLERMONT FERRAND	1
GRENOBLE	4
LIMOGES	3
LYON	17
LYON bis	16
MONTPELLIER	9
NANTES	6
NICE	12
PARIS	11
PITIE SALPET	
ROUEN	10
St ANTOINE	5
TOURS	9
ARS BRETAGNE	5
TOULOUSE	3

- 2.14 Évaluez-vous actuellement des projets relevant de la catégorie prévue dans la loi du 5 mars 2012 « recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance » ?

Graphique

Évaluez-vous actuellement des projets relevant de la catégorie prévue dans la loi du 5 mars 2012 « recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. » ?

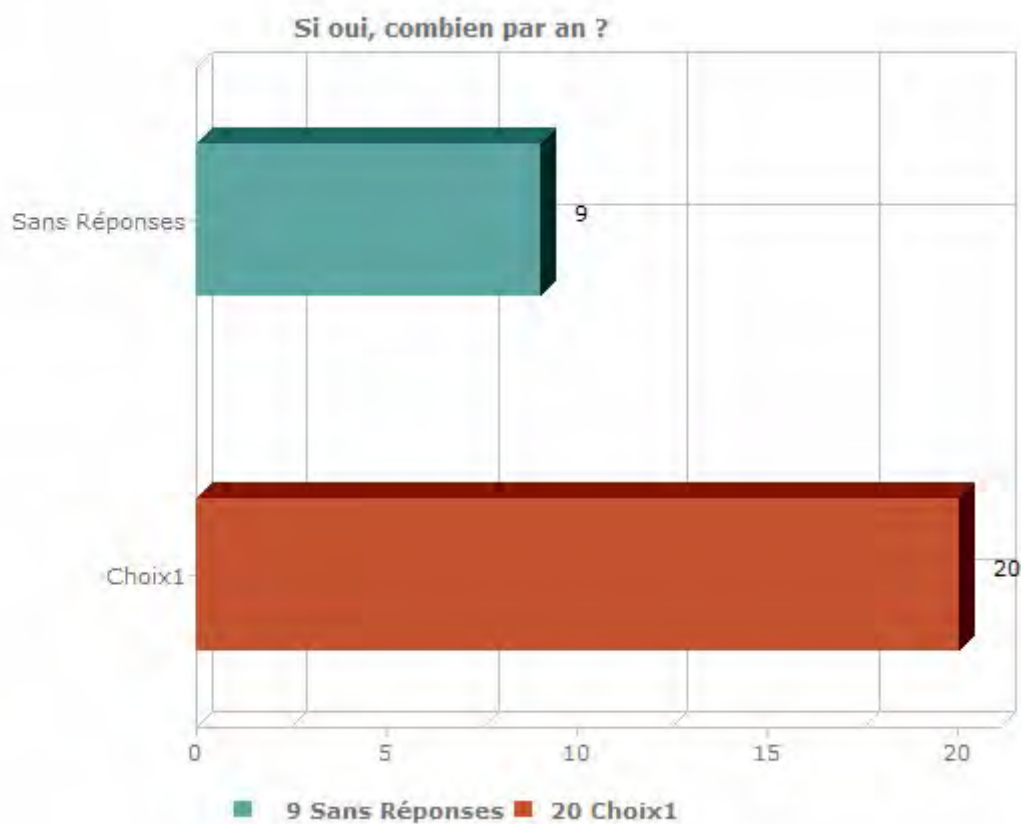


Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Oui	20	69 %
Non	7	24.1 %

2.15 Si oui, combien par an ?

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	9	31 %
Choix1	20	69 %

Statistiques

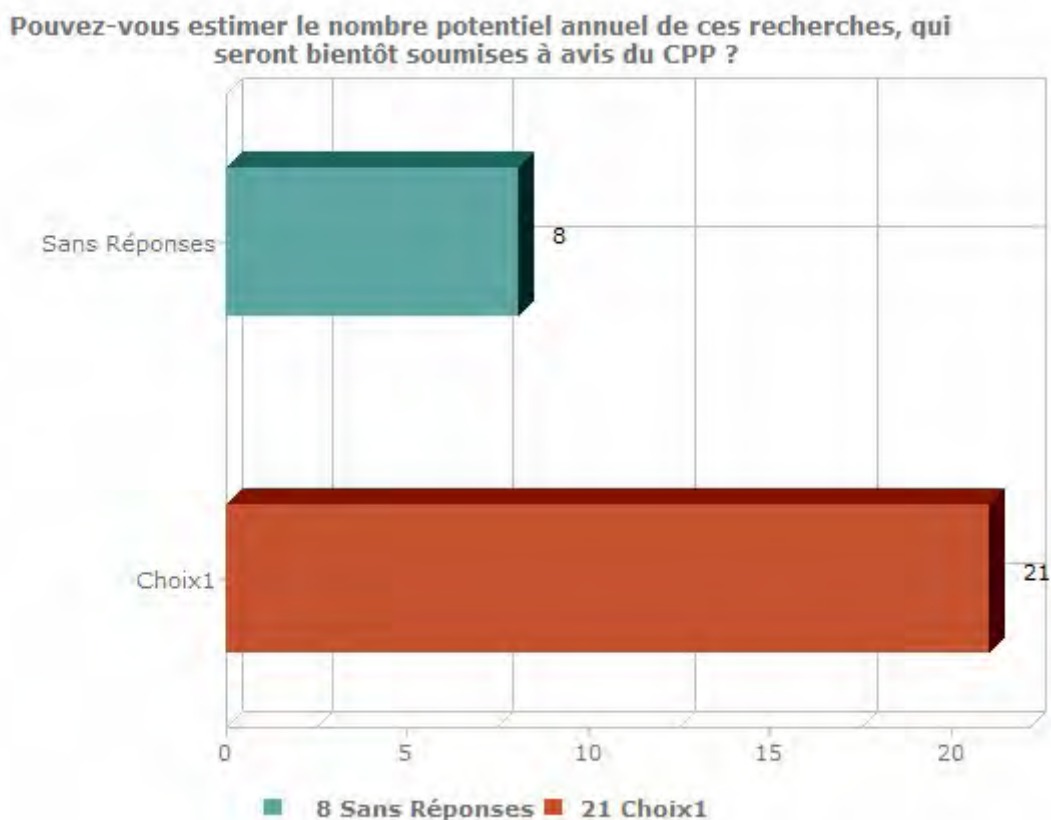
Somme	513
Moyenne	25.6
Médiane	21
Ecart type	28
Variance	786.5

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	
AMIENS	
ANGERS	
ARS ALSACE	
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	5
ARS NORD PAS DE CALAIS	126
ARS PACA	10
ARS POITOU CHARENTES	7
ARS RHONE ALPES 3	41
AULNAY	10
BESANCON	23
BREST	
CAEN	50
CLERMONT FERRAND	40
GRENOBLE	3
LIMOGES	5
LYON	50
LYON bis	25
MONTPELLIER	25
NANTES	5
NICE	10
PARIS	20
PITIE SALPET	
ROUEN	22
St ANTOINE	28
TOURS	8
ARS BRETAGNE	
TOULOUSE	

2.16 Pouvez-vous estimer le nombre potentiel annuel de ces recherches, qui seront bientôt soumises à avis du CPP ?

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	8	27.6 %
Choix1	21	72.4 %

Statistiques

Somme	1870
Moyenne	89
Médiane	60
Ecart type	100.9
Variance	10176.5

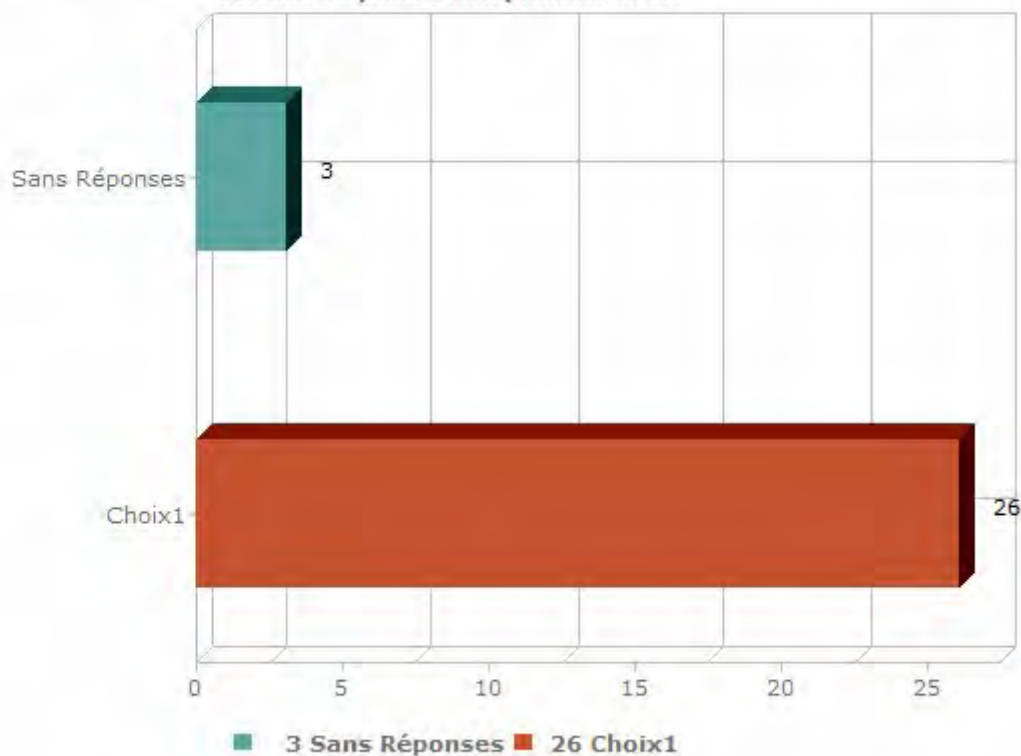
Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	20
AMIENS	50
ANGERS	120
ARS ALSACE	
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	60
ARS NORD PAS DE CALAIS	300
ARS PACA	15
ARS POITOU CHARENTES	15
ARS RHONE ALPES 3	200
AULNAY	5
BESANCON	5
BREST	
CAEN	50
CLERMONT FERRAND	75
GRENOBLE	400
LIMOGES	30
LYON	80
LYON bis	60
MONTPELLIER	40
NANTES	
NICE	
PARIS	25
PITIE SALPET	
ROUEN	150
St ANTOINE	70
TOURS	100
ARS BRETAGNE	
TOULOUSE	

2.17 Nombre de relances en 2012 effectuées par le CPP pour les dossiers en attente de pièces complémentaires

Graphique

Nombre de relances en 2012 effectuées par le CPP pour les dossiers en attente de pièces complémentaires



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Choix1	26	89.7 %

Statistiques

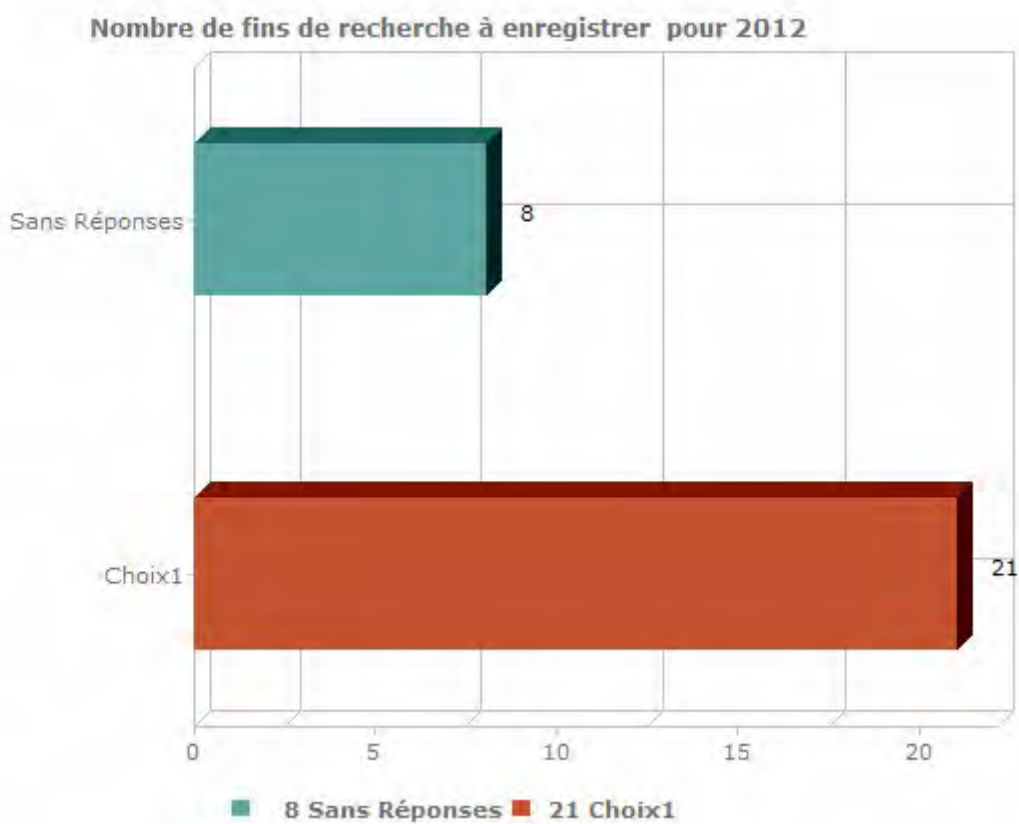
Somme	1181
Moyenne	45.4
Médiane	20
Ecart type	69.6
Variance	4843.3

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	0
AMIENS	3
ANGERS	2
ARS ALSACE	20
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	200
ARS NORD PAS DE CALAIS	31
ARS PACA	28
ARS POITOU CHARENTES	1
ARS RHONE ALPES 3	65
AULNAY	29
BESANCON	3
BREST	62
CAEN	20
CLERMONT FERRAND	200
GRENOBLE	32
LIMOGES	200
LYON	5
LYON bis	0
MONTPELLIER	200
NANTES	0
NICE	0
PARIS	10
PITIE SALPET	
ROUEN	0
St ANTOINE	10
TOURS	40
ARS BRETAGNE	
TOULOUSE	20

2.18 Nombre de fins de recherche à enregistrer pour 2012

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	8	27.6 %
Choix1	21	72.4 %

Statistiques

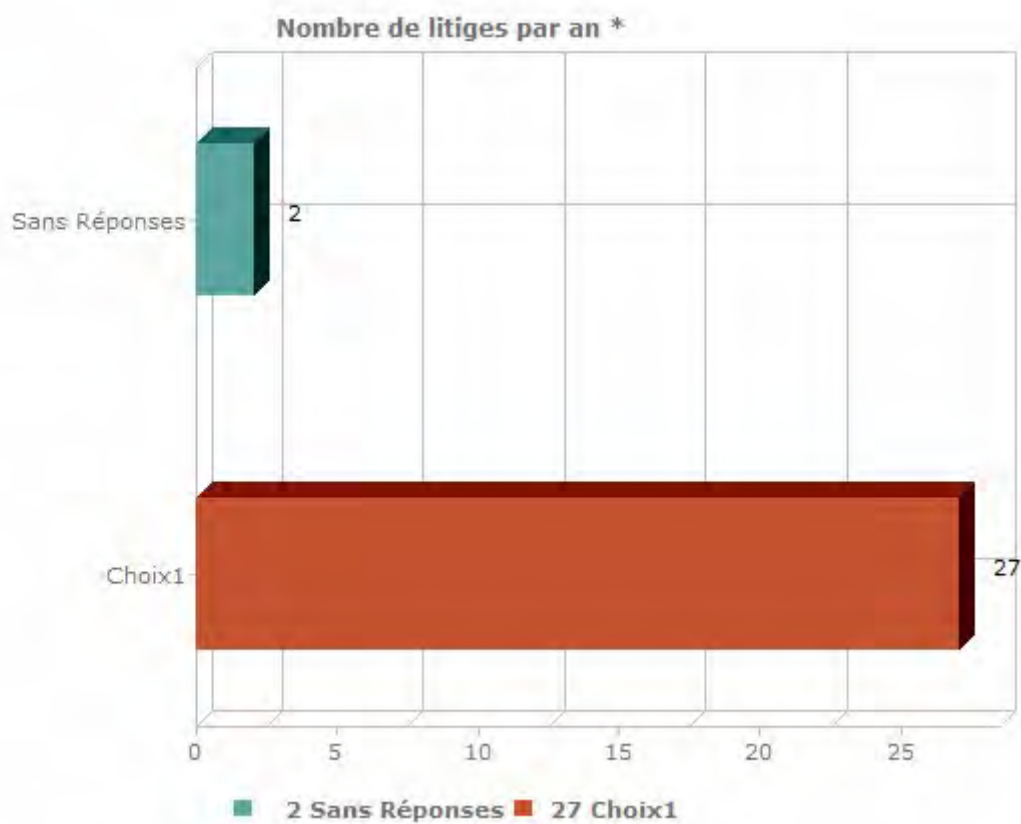
Somme	469
Moyenne	22.3
Médiane	22
Ecart type	17.9
Variance	319.1

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	
AMIENS	11
ANGERS	22
ARS ALSACE	3
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	
ARS NORD PAS DE CALAIS	50
ARS PACA	
ARS POITOU CHARENTES	3
ARS RHONE ALPES 3	72
AULNAY	8
BESANCON	30
BREST	15
CAEN	28
CLERMONT FERRAND	30
GRENOBLE	0
LIMOGES	10
LYON	10
LYON bis	11
MONTPELLIER	51
NANTES	29
NICE	
PARIS	26
PITIE SALPET	
ROUEN	
St ANTOINE	15
TOURS	22
ARS BRETAGNE	
TOULOUSE	23

2.19 Nombre de litiges par an *

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

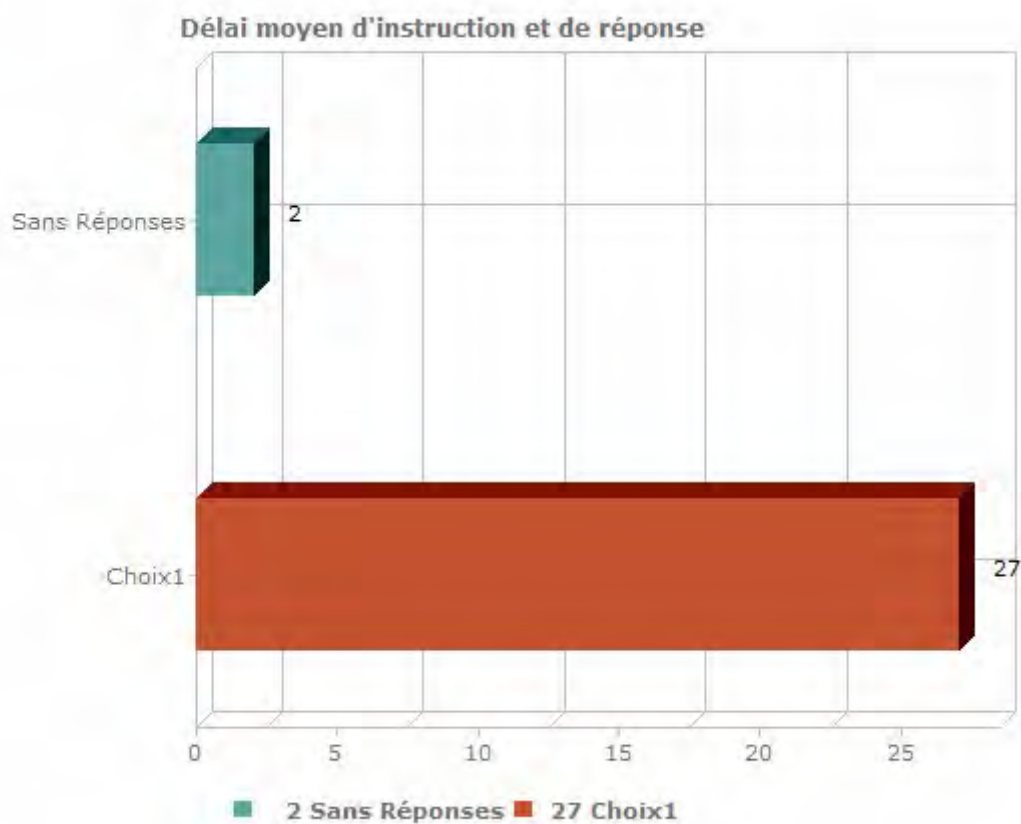
Somme	13
Moyenne	0.5
Médiane	0
Ecart type	1
Variance	1

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	0
AMIENS	0
ANGERS	0
ARS ALSACE	4
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	0
ARS NORD PAS DE CALAIS	0
ARS PACA	0
ARS POITOU CHARENTES	0
ARS RHONE ALPES 3	2
AULNAY	0
BESANCON	1
BREST	0
CAEN	0
CLERMONT FERRAND	0
GRENOBLE	0
LIMOGES	0
LYON	2
LYON bis	0
MONTPELLIER	0
NANTES	2
NICE	0
PARIS	0
PITIE SALPET	
ROUEN	1
St ANTOINE	1
TOURS	0
ARS BRETAGNE	0
TOULOUSE	0

2.20 Délai moyen d'instruction et de réponse

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

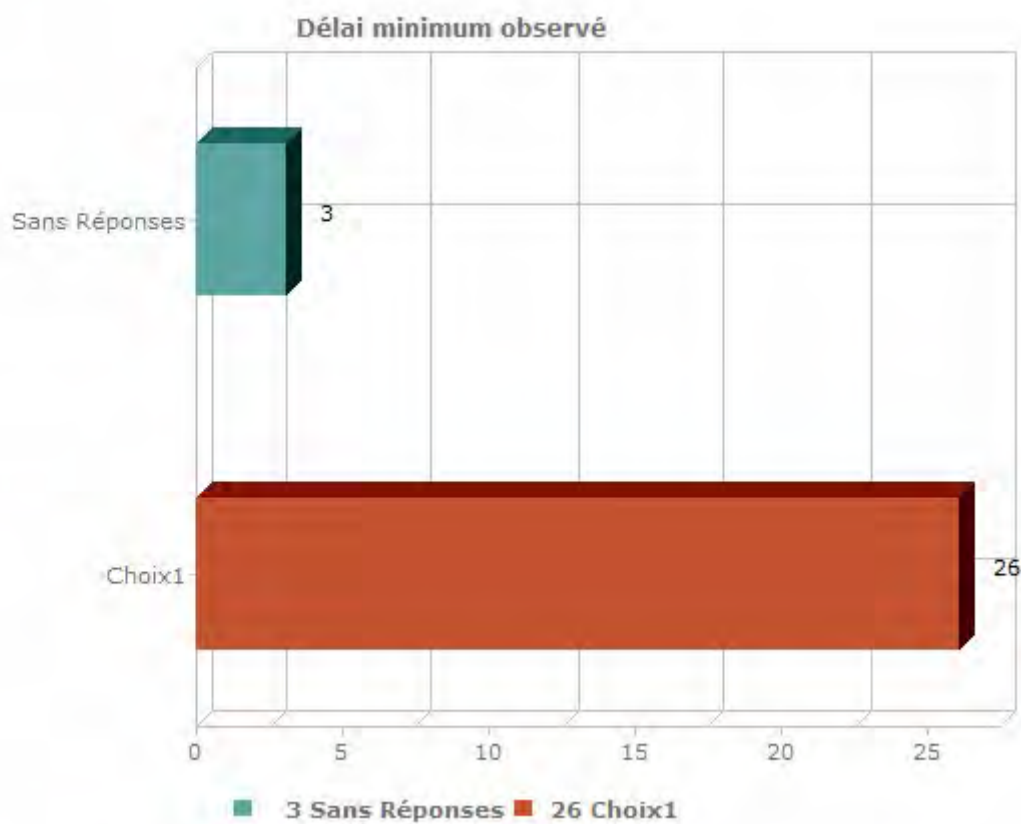
Somme	569.4
Moyenne	21.1
Médiane	19
Ecart type	10
Variance	99.9

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	20
AMIENS	30
ANGERS	25
ARS ALSACE	35
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	18
ARS NORD PAS DE CALAIS	45
ARS PACA	12
ARS POITOU CHARENTES	18
ARS RHONE ALPES 3	15
AULNAY	6
BESANCON	7
BREST	15
CAEN	35
CLERMONT FERRAND	6
GRENOBLE	18
LIMOGES	18
LYON	25
LYON bis	19
MONTPELLIER	10
NANTES	29
NICE	27.4
PARIS	40
PITIE SALPET	
ROUEN	21
St ANTOINE	20
TOURS	15
ARS BRETAGNE	25
TOULOUSE	15

2.21 Délai minimum observé

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Choix1	26	89.7 %

Statistiques

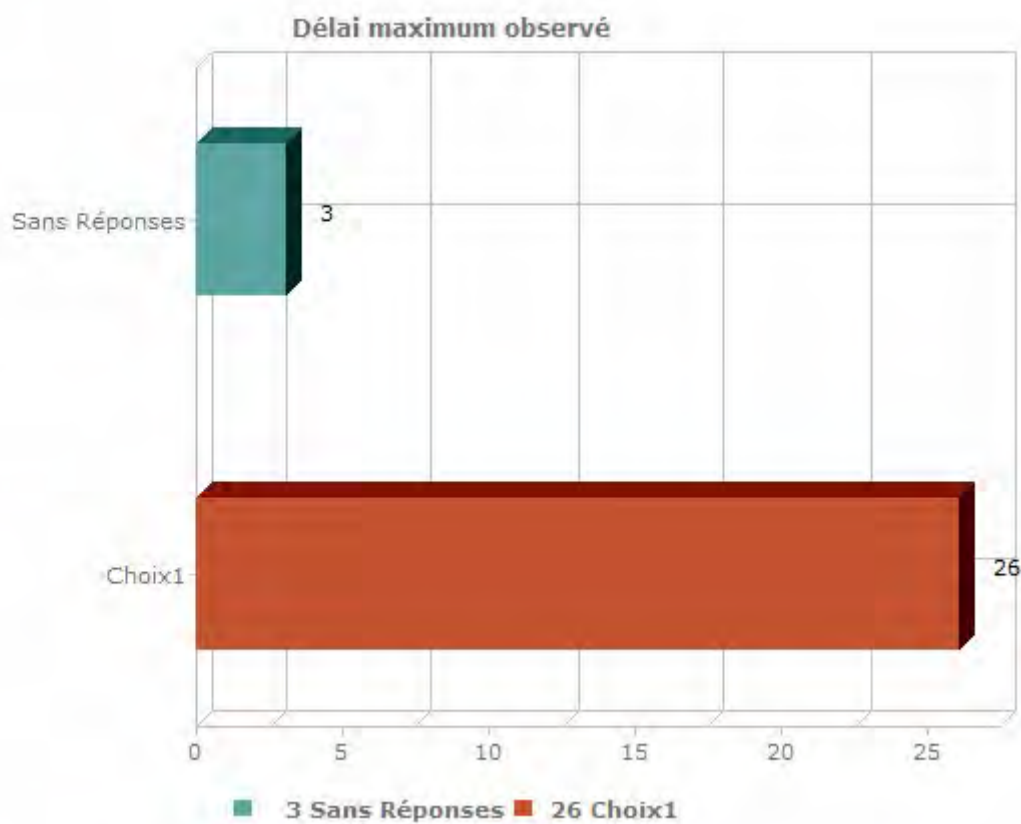
Somme	268.4
Moyenne	10.3
Médiane	10
Ecart type	5.6
Variance	31.7

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	5
AMIENS	18
ANGERS	13
ARS ALSACE	
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	3
ARS NORD PAS DE CALAIS	20
ARS PACA	10
ARS POITOU CHARENTES	9
ARS RHONE ALPES 3	15
AULNAY	4
BESANCON	4
BREST	8
CAEN	12
CLERMONT FERRAND	3
GRENOBLE	8
LIMOGES	3
LYON	15
LYON bis	16
MONTPELLIER	2
NANTES	17
NICE	14.38
PARIS	15
PITIE SALPET	
ROUEN	18
St ANTOINE	10
TOURS	13
ARS BRETAGNE	3
TOULOUSE	10

2.22 Délai maximum observé

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Choix1	26	89.7 %

Statistiques

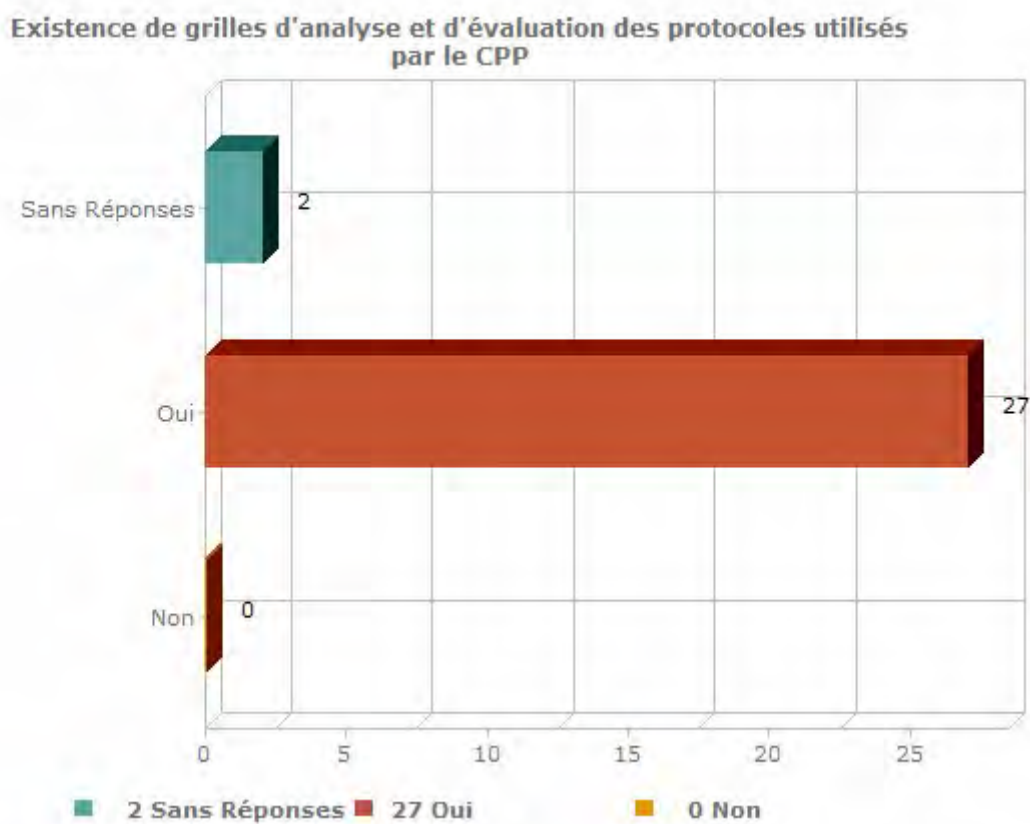
Somme	1193
Moyenne	45.9
Médiane	33
Ecart type	40.4
Variance	1633.8

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	32
AMIENS	49
ANGERS	48
ARS ALSACE	
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	33
ARS NORD PAS DE CALAIS	90
ARS PACA	14
ARS POITOU CHARENTES	54
ARS RHONE ALPES 3	20
AULNAY	12
BESANCON	12
BREST	25
CAEN	209
CLERMONT FERRAND	104
GRENOBLE	25
LIMOGES	33
LYON	35
LYON bis	33
MONTPELLIER	60
NANTES	55
NICE	35
PARIS	60
PITIE SALPET	
ROUEN	24
St ANTOINE	25
TOURS	21
ARS BRETAGNE	65
TOULOUSE	20

2.23 Existence de grilles d'analyse et d'évaluation des protocoles utilisés par le CPP

Graphique

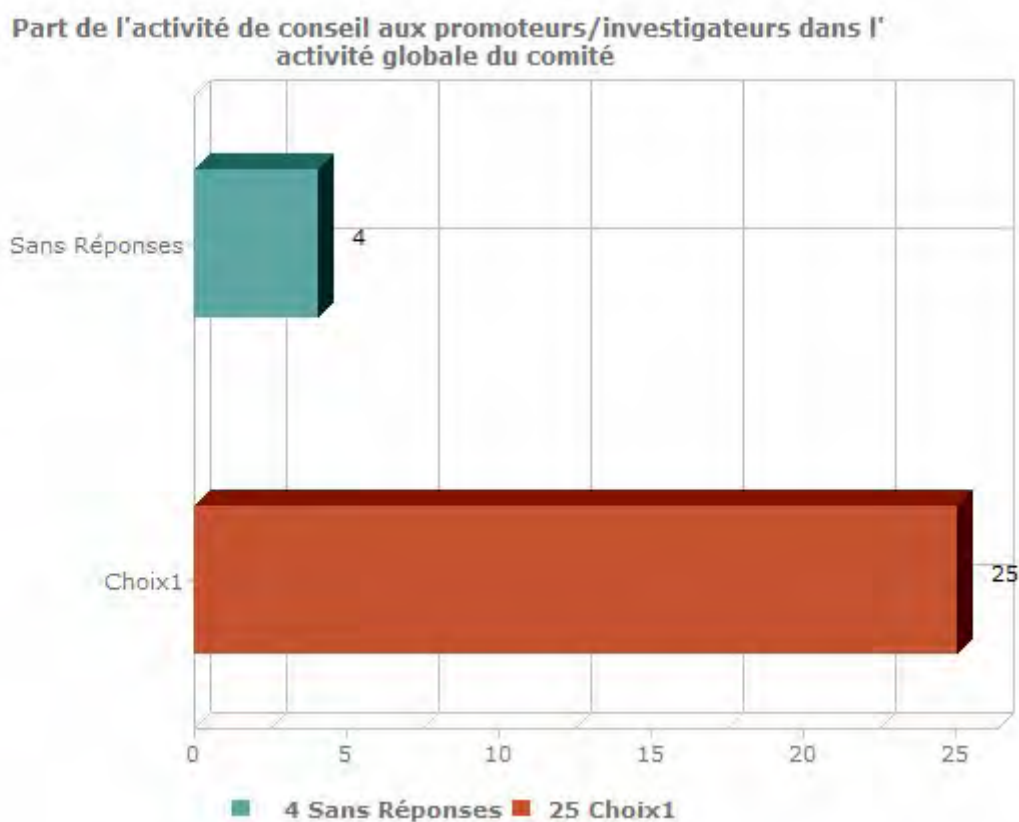


Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Oui	27	93.1 %
Non	0	0 %

2.24 Part de l'activité de conseil aux promoteurs/investigateurs dans l'activité globale du comité

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	4	13.8 %
Choix1	25	86.2 %

Statistiques

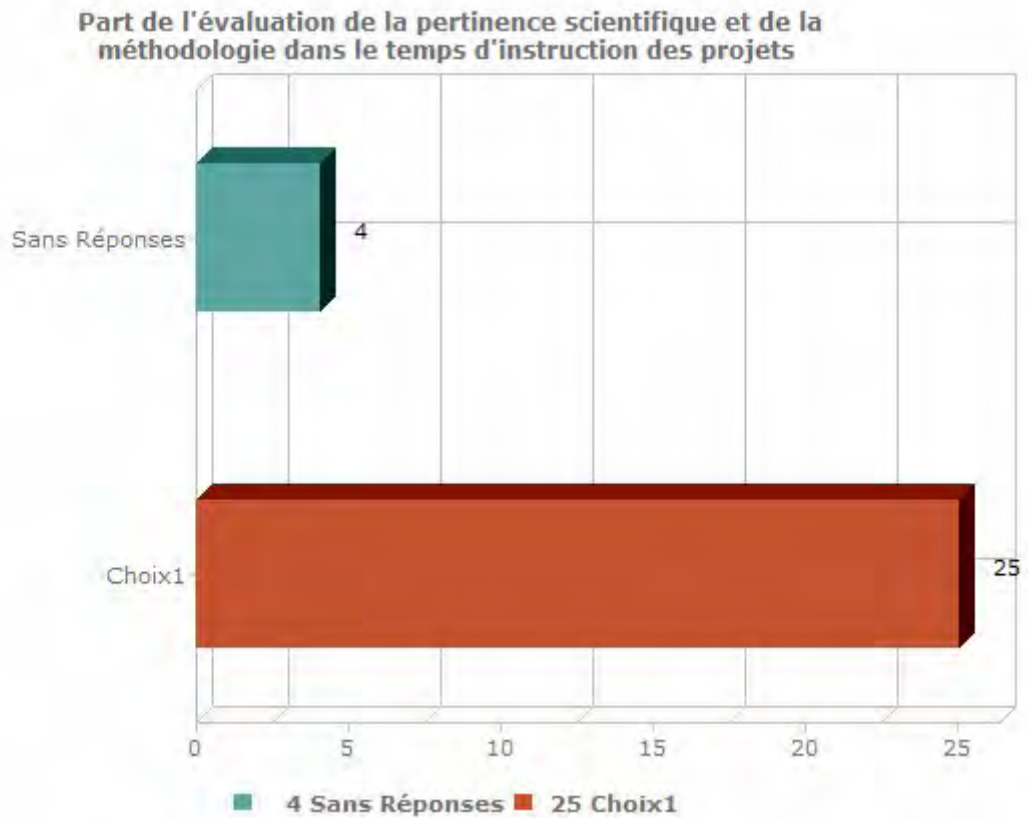
Somme	578
Moyenne	23.1
Médiane	20
Ecart type	15.2
Variance	232

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	5
AMIENS	20
ANGERS	80
ARS ALSACE	25
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	30
ARS NORD PAS DE CALAIS	25
ARS PACA	30
ARS POITOU CHARENTES	10
ARS RHONE ALPES 3	
AULNAY	33
BESANCON	30
BREST	5
CAEN	
CLERMONT FERRAND	20
GRENOBLE	20
LIMOGES	30
LYON	10
LYON bis	7
MONTPELLIER	25
NANTES	15
NICE	15
PARIS	15
PITIE SALPET	
ROUEN	20
St ANTOINE	35
TOURS	38
ARS BRETAGNE	25
TOULOUSE	10

2.25 Part de l'évaluation de la pertinence scientifique et de la méthodologie dans le temps d'instruction des projets

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	4	13.8 %
Choix1	25	86.2 %

Statistiques

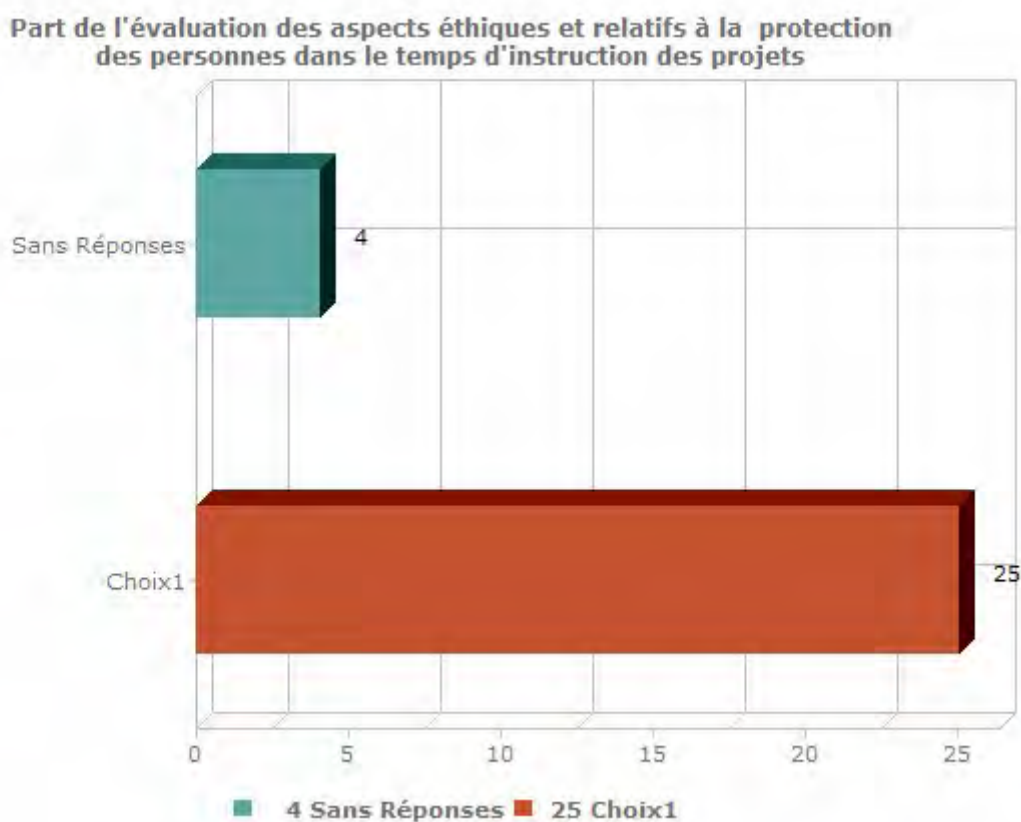
Somme	1148
Moyenne	45.9
Médiane	40
Ecart type	15.3
Variance	233.2

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	50
AMIENS	40
ANGERS	100
ARS ALSACE	50
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	30
ARS NORD PAS DE CALAIS	60
ARS PACA	50
ARS POITOU CHARENTES	50
ARS RHONE ALPES 3	
AULNAY	33
BESANCON	30
BREST	60
CAEN	
CLERMONT FERRAND	60
GRENOBLE	50
LIMOGES	30
LYON	35
LYON bis	30
MONTPELLIER	50
NANTES	50
NICE	40
PARIS	40
PITIE SALPET	
ROUEN	30
St ANTOINE	40
TOURS	60
ARS BRETAGNE	40
TOULOUSE	40

2.26 Part de l'évaluation des aspects éthiques et relatifs à la protection des personnes dans le temps d'instruction des projets

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	4	13.8 %
Choix1	25	86.2 %

Statistiques

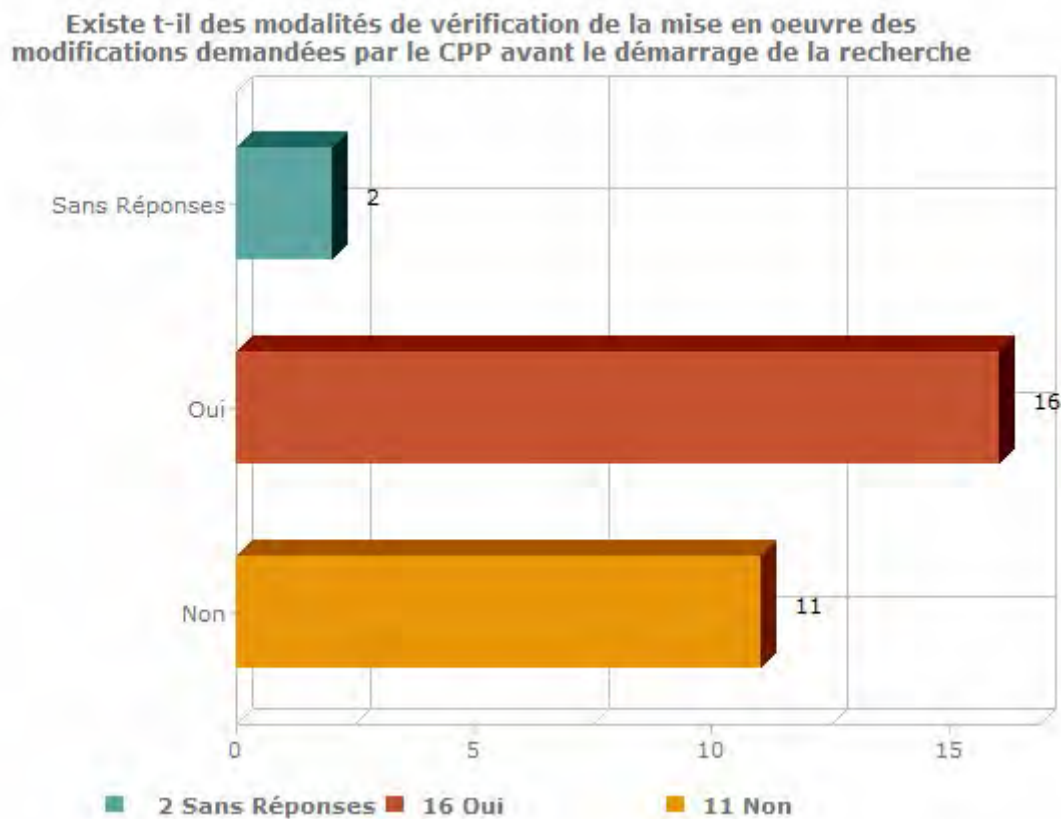
Somme	1188
Moyenne	47.5
Médiane	50
Ecart type	14.7
Variance	215

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	50
AMIENS	50
ANGERS	100
ARS ALSACE	50
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	30
ARS NORD PAS DE CALAIS	40
ARS PACA	50
ARS POITOU CHARENTES	50
ARS RHONE ALPES 3	
AULNAY	33
BESANCON	40
BREST	40
CAEN	
CLERMONT FERRAND	40
GRENOBLE	50
LIMOGES	30
LYON	50
LYON bis	30
MONTPELLIER	50
NANTES	50
NICE	60
PARIS	60
PITIE SALPET	
ROUEN	30
St ANTOINE	45
TOURS	40
ARS BRETAGNE	60
TOULOUSE	60

2.27 Existe t-il des modalités de vérification de la mise en oeuvre des modifications demandées par le CPP avant le démarrage de la recherche

Graphique

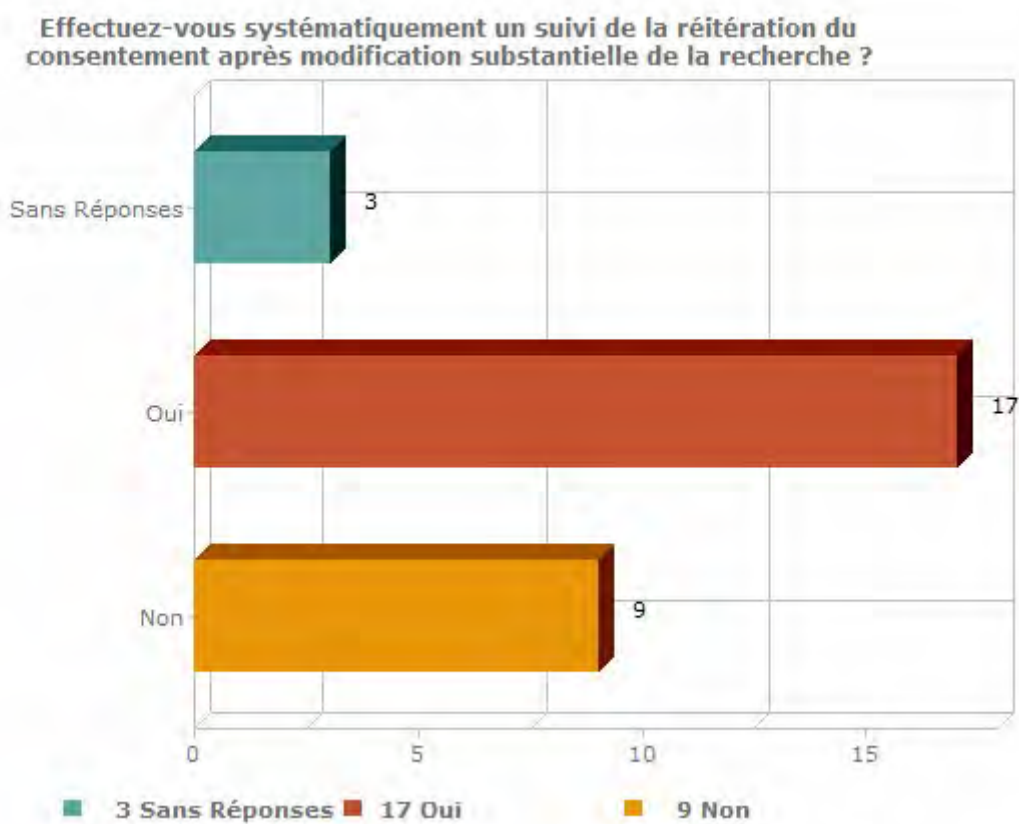


Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Oui	16	55.2 %
Non	11	37.9 %

2.28 Effectuez-vous systématiquement un suivi de la réitération du consentement après modification substantielle de la recherche ?

Graphique



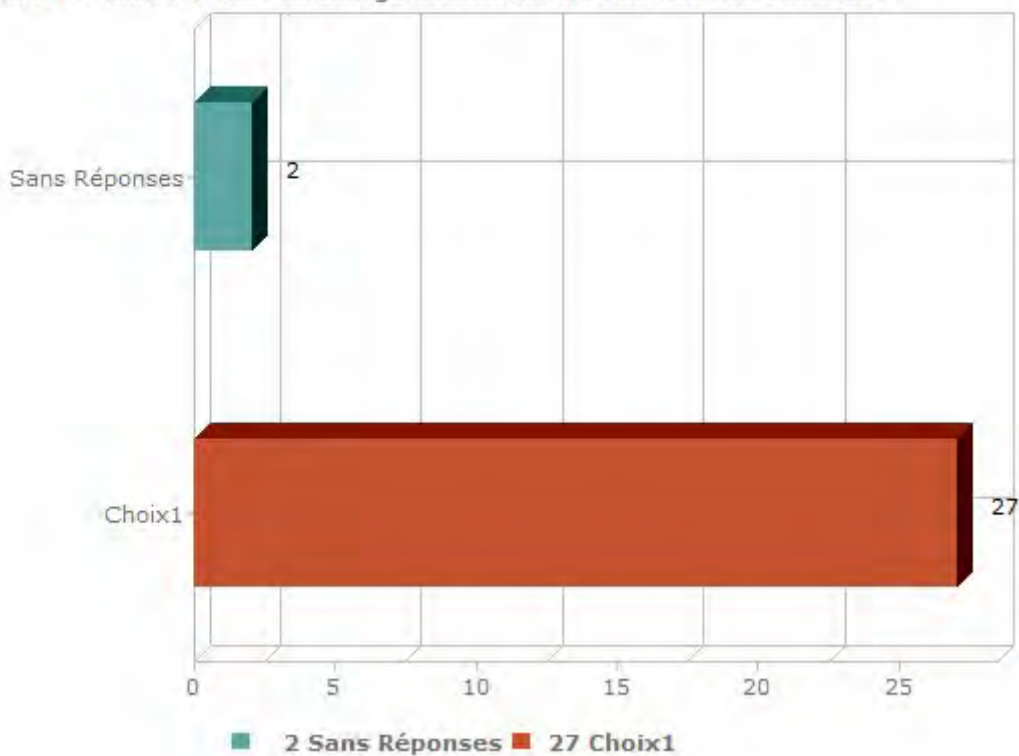
Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	3	10.3 %
Oui	17	58.6 %
Non	9	31 %

2.29 Nombre de dossiers pour 2012 que vous avez dû transmettre à un autre CPP en raison d'une surcharge éventuelle de l'activité de votre CPP

Graphique

Nombre de dossiers pour 2012 que vous avez dû transmettre à un autre CPP en raison d'une surcharge éventuelle de l'activité de votre CPP



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Choix1	27	93.1 %

Statistiques

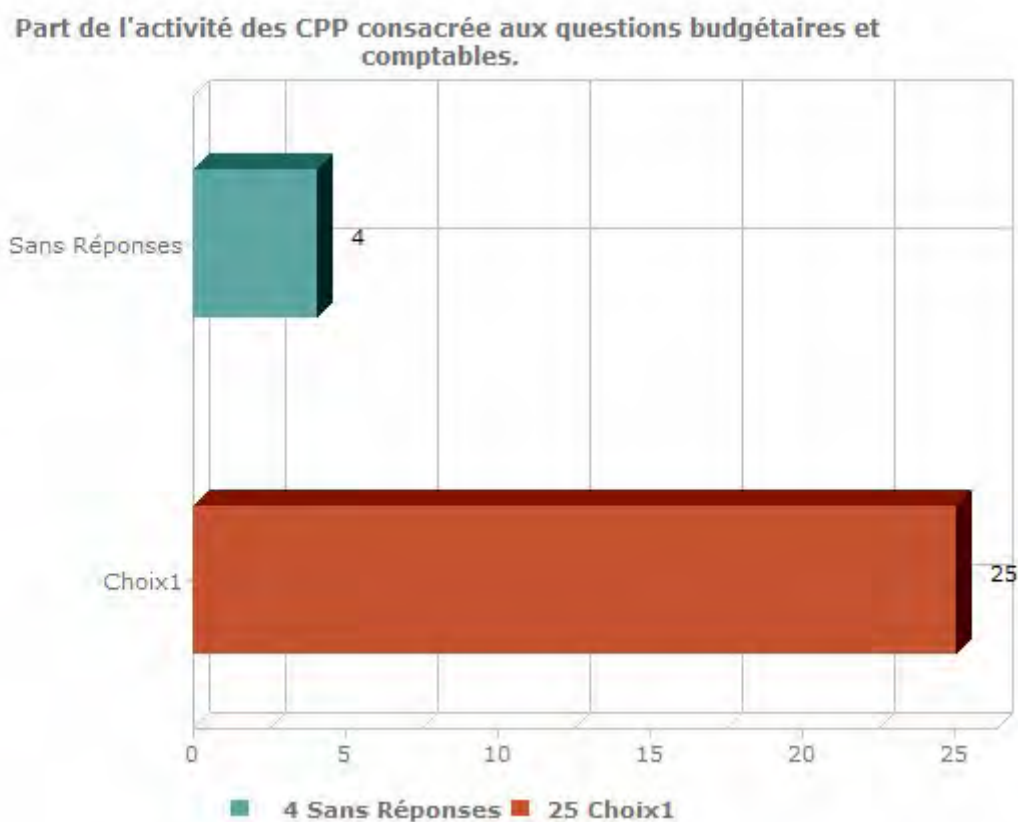
Somme	37
Moyenne	1.4
Médiane	0
Ecart type	4.1
Variance	16.5

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	0
AMIENS	0
ANGERS	0
ARS ALSACE	0
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	0
ARS NORD PAS DE CALAIS	2
ARS PACA	0
ARS POITOU CHARENTES	0
ARS RHONE ALPES 3	20
AULNAY	0
BESANCON	0
BREST	5
CAEN	0
CLERMONT FERRAND	0
GRENOBLE	0
LIMOGES	0
LYON	0
LYON bis	0
MONTPELLIER	0
NANTES	5
NICE	0
PARIS	0
PITIE SALPET	
ROUEN	0
St ANTOINE	0
TOURS	5
ARS BRETAGNE	0
TOULOUSE	0

2.30 Part de l'activité des CPP consacrée aux questions budgétaires et comptables.

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	4	13.8 %
Choix1	25	86.2 %

Statistiques

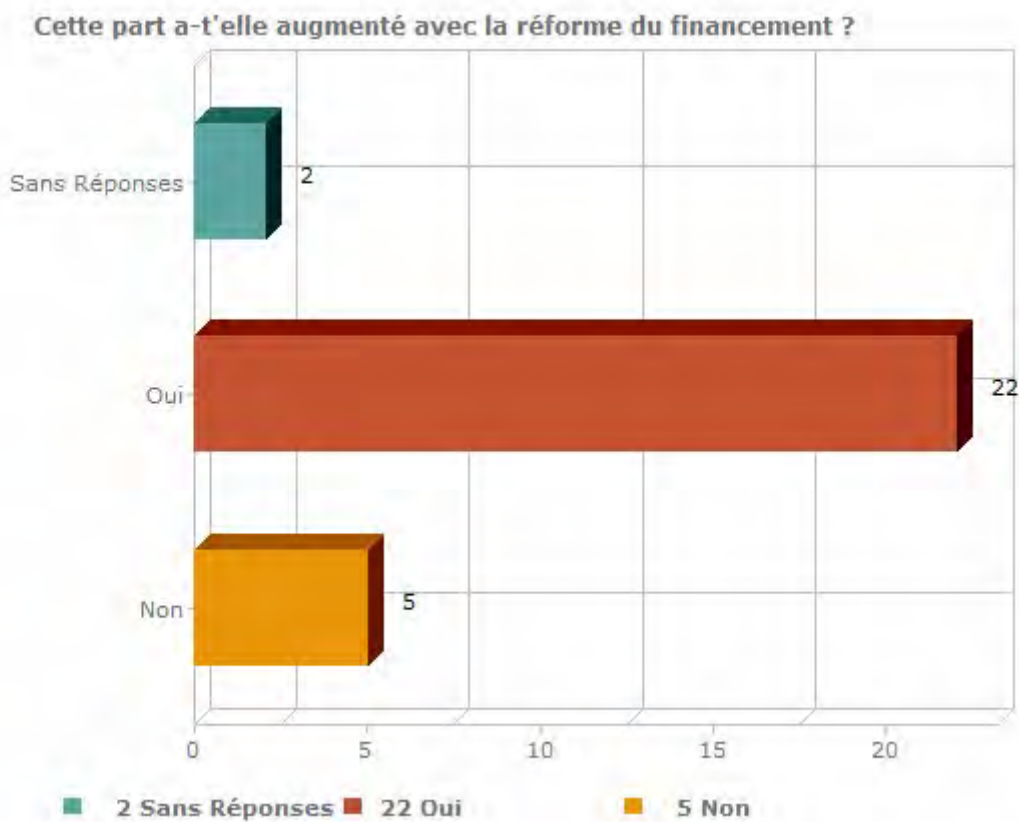
Somme	336
Moyenne	13.4
Médiane	15
Ecart type	7.4
Variance	54.3

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	5
AMIENS	5
ANGERS	10
ARS ALSACE	15
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	10
ARS NORD PAS DE CALAIS	5
ARS PACA	10
ARS POITOU CHARENTES	20
ARS RHONE ALPES 3	
AULNAY	20
BESANCON	10
BREST	4
CAEN	
CLERMONT FERRAND	15
GRENOBLE	20
LIMOGES	10
LYON	5
LYON bis	2
MONTPELLIER	20
NANTES	30
NICE	20
PARIS	15
PITIE SALPET	
ROUEN	20
St ANTOINE	20
TOURS	20
ARS BRETAGNE	5
TOULOUSE	20

2.31 Cette part a-t'elle augmenté avec la réforme du financement ?

Graphique

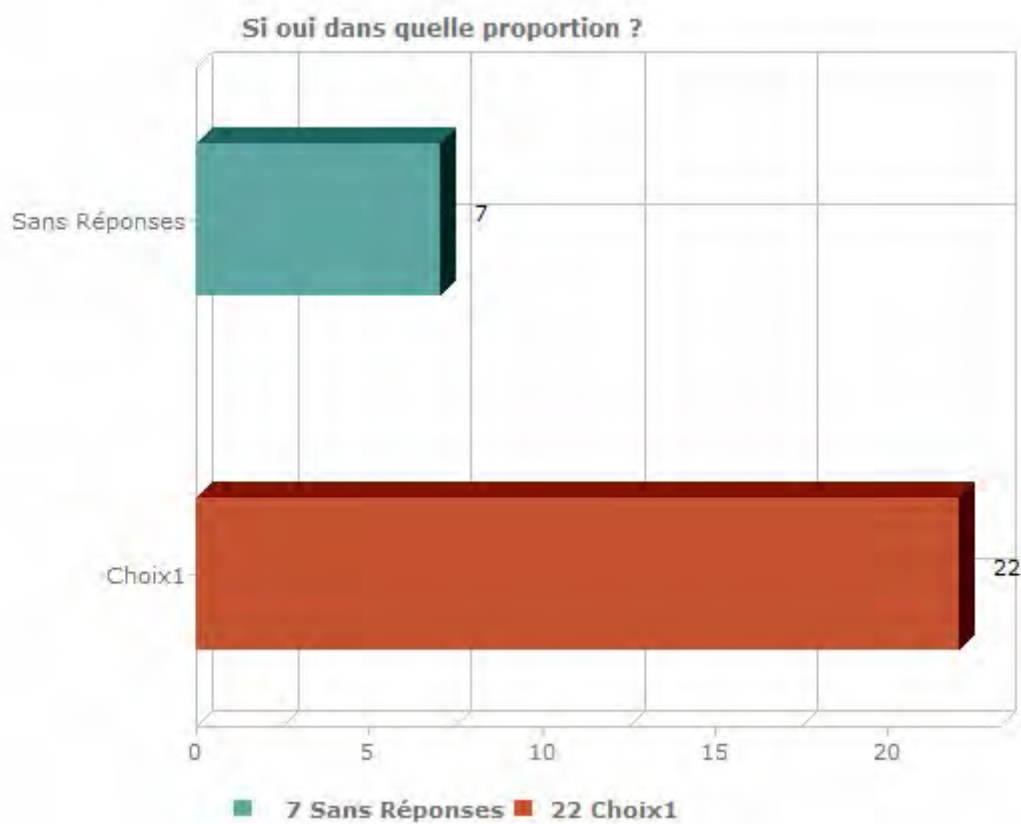


Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	2	6.9 %
Oui	22	75.9 %
Non	5	17.2 %

2.32 Si oui dans quelle proportion ?

Graphique



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	7	24.1 %
Choix1	22	75.9 %

Statistiques

Somme	1399
Moyenne	63.6
Médiane	45
Ecart type	66.7
Variance	4445

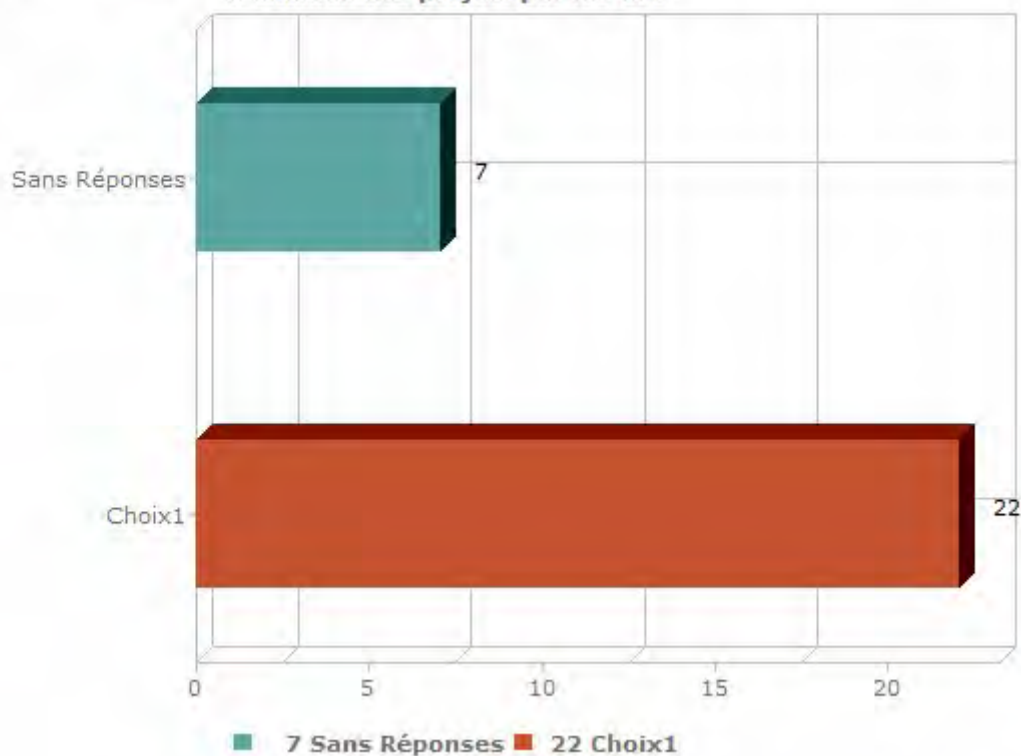
Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	8
AMIENS	30
ANGERS	10
ARS ALSACE	
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	150
ARS NORD PAS DE CALAIS	10
ARS PACA	
ARS POITOU CHARENTES	50
ARS RHONE ALPES 3	
AULNAY	200
BESANCON	5
BREST	100
CAEN	
CLERMONT FERRAND	0
GRENOBLE	40
LIMOGES	150
LYON	2
LYON bis	4
MONTPELLIER	30
NANTES	50
NICE	100
PARIS	50
PITIE SALPET	
ROUEN	60
St ANTOINE	0
TOURS	200
ARS BRETAGNE	150
TOULOUSE	

2.33 Suggestions éventuelles de mesures permettant de raccourcir les délais d'examen des projets par les CPP

Graphique

Suggestions éventuelles de mesures permettant de raccourcir les délais d'examen des projets par les CPP



Données

Libellés	Nombre de réponses	Pourcentages
Sans Réponses	7	24.1 %
Choix1	22	75.9 %

Détails

Nom complet	Choix1
AMBROISE PARE	1 - Organisation actuelle des séances du CPP IDF VIII : notre CPP organise 2 séances par mois depuis de nombreuses années et traite plus d'une centaine de soumissions initiales par an (117 en 2102). Les dossiers sont transmis aux rapporteurs et un dossier résumé est communiqué aux membres présents environ 15 jours avant la date de séance. Ainsi lors de la séance, chaque participant dispose des informations permettant le débat. Les avis sont communiqués aux promoteurs dans la semaine qui suit la délibération dans environ 95 % des cas. Le CPP IDF VIII est vigilant au respect du délai réglementaire de réponse aux promoteurs.
AMIENS	
ANGERS	Les délais mentionnés ci-dessus concernent uniquement les avis initiaux. Pour les amendements : délai moyen : 15 jours, délai minimum : 10 jours et délai maximum : 24 jours. Un dossier de bonne qualité et en conformité avec la réglementation permet de raccourcir les délais.
ARS ALSACE	
ARS LANGUEDOC ROUSSILLON	
ARS LIMOUSIN	Répartition, nationale ou régionale, homogène du nombre de dossiers par CPP. Augmentation du nombre de réunions mensuelles avec vacations et/ou indemnités compensatoires. Informatisation avec plateforme numérique nationale et harmonisation du travail administratif des secrétaires des CPP. Nécessité de rationaliser le circuit budgétaire et le traitement administratif et comptable des dépenses (pas besoin d'un comptable par CPP et/ou éventuellement de comptable spécifique)
ARS NORD PAS DE CALAIS	Les membres du CPP siégeant tous à titre bénévole, il n'est pas possible de leur demander de siéger plus d'une fois par mois. Dans ce contexte, leur qualité de "bénévole" étant indispensable à la totale indépendance du CPP, il n'y a pas de moyen de raccourcir les délais d'examen des projets.
ARS PACA	Il nous semble difficile de pouvoir raccourcir des délais aussi raisonnables
ARS POITOU CHARENTES	Création d'une plateforme informatique de dépôt : Informatisation des soumissions avec envoi des dossiers en version "électronique" et transfert dans la même version aux membres et rapporteurs = gain de temps et d'argent

ARS RHONE ALPES 3	Pourquoi casser un système qui fonctionne bien?
AULNAY	1 - Informatisation des CPP avec mise en place d'une plateforme commune sécurisée, archivage dématérialisé des protocoles et des avis 2 - Suppression des charges administratives, comptables et financières pesant sur les CPP ! Remarques du CPP sur Items "part de l'activité de conseil aux promoteurs..." , "part de l'évaluation de la pertinence scientifique et de la méthodologie..." , "part de l'évaluation des aspects éthiques..." = questions ayant peu de sens du fait de l'intrication des critères d'instruction et d'évaluation des dossiers. Nous serions très heureux de recevoir un membre de l'IGAS pour expliquer les modalités de fonctionnement et les difficultés du CPP.
BESANCON	Une "standardisation" des dossiers soumis selon la nature de l'étude (limitation du nombre de pages pour les protocoles de recherche, présentation identique pour chaque document, simplification des schémas...)
BREST	Mettre à disposition des CPP un personnel médical (médecin ou pharmacien) chargé d'évaluer la pertinence scientifique et méthodologique des dossiers tout au long de l'année.
CAEN	
CLERMONT FERRAND	Serait-il possible que les réponses des promoteurs aux questionx du CPP soient soumises à un délai de réponse, à l'identique de ce qui a été mis en place par l'ANSM.
GRENOBLE	Augmentation du budget du CPP afin de mettre en oeuvre des mesures permettant de raccourcir les délais (dépôt des dossiers en ligne sur site internet, accroissement des sessions du CPP, ...)
LIMOGES	Répartition homogène, nationale ou régionale, du nombre de dossiers par CPP. Augmentation du nombre de réunions mensuelles avec vacations et/ou indemnités compensatoires. Informatisation avec plateforme numérique nationale et harmonisation du travail administratif des secrétaires des CPP. Nécessité de rationaliser le circuit budgétaire et le traitement administratif et comptable des dépenses (pas besoin d'un comptable par CPP et/ou éventuellement de comptable spécifique)

LYON	- Les promoteurs industriels nous disent souvent que le délai d'instruction est déjà très court puisque le CPP SUD EST se réunit 2 fois par mois. - La qualité médiocre pour certaines études institutionnelles demande plus de temps car elles sont à revoir. - La qualité médiocre pour les études non interventionnelles demande plus de temps car elles sont à revoir. - Nécessité de faciliter la lecture des brochures investigateur et des rapports de sécurité (tableau résumant les études, le nombre de patients traités et le nombre d'évènements indésirables dans chaque groupe). - Nécessité de transmettre un tableau comparatif des modifications pour les modifications substantielles. - Donner des rôles clairement distincts à l'ANSM et au CPP et établir des moyens de communication entre ces deux instances.
LYON bis	Les délais sont déjà très courts. Réunions bimensuelles.
MONTPELLIER	1 site national récapitulant la procédure à suivre pour les recherches du point de vue du promoteur (qualification, autorité compétente à saisir y compris CNIL, composition des dossiers, veille réglementaire)
NANTES	
NICE	Nous avons mis en place un site internet de dépôt et de suivi des dossiers et un système qualité ISO 9000 permettant de raccourcir au maximum le délai d'examen des projets.
PARIS	Nous autoriser à donner un délai maximum aux promoteurs pour répondre aux demandes du CPP
PITIE SALPET	
ROUEN	A noter, que nous avons enregistré à ce jour : - 56 dossiers de recherches biomédicales (soumission initiale) - 13 dossiers de recherches en soins courants - 28 dossiers de recherches non interventionnelles - 112 demandes d'amendements et que nos délais d'examen restent de 21 jours en moyenne
St ANTOINE	Existe t-il des modalités de vérification de la mise en oeuvre des modifications demandées par le CPP avant le démarrage de la recherche Commentaires : Existe t-il des modalités de vérification de la mise en oeuvre des modifications demandées par le CPP avant le démarrage de la recherche : On vérifie que les modifications sont bien mises dans le protocole. Une fois qu'il est accepté on ne peut plus vérifier quoique ce soit. Cette part a-t-elle augmenté avec la réforme du financement ? Il n'y a pas eu de budget fait depuis le changement du système, il est difficile de répondre à cette question.

	Suggestions : dès la réception d'un projet avec un dossier complet, il est inscrit pour la séance suivante. Les délais n'excèdent pas un mois. Une des suggestions pour raccourcir les délais d'examen des projets serait de transmettre les dossiers en excédent d'un quota à d'autres CPP ou répartir les dossiers par tirage au sort comme prévu dans la loi Jardé. L'activité 2012 a été modérée , Nous constatons pour l'année 2013 une activité qui a doublé..
TOURS	Augmenter le nombre de membres actifs (bénévoles) pour permettre une évaluation satisfaisante et sans stress des protocoles.
ARS BRETAGNE	Nombre de dossiers à traiter au 31/1/2012 : nombre de dossiers initiaux parvenus au CPP pour la séance de début janvier + réponses de promoteurs aux questions du comité à examiner suite à un premier passage (les modifications substantielles ne sont pas prises en compte). Idem pour le nombre de dossiers à traiter au 01/01/2012. Recherches non interventionnelles : le CHU dispose d'un comité d'éthique qui examine, pour l'instant, les projets de recherche non interventionnelle. Nous allons nous renseigner auprès de lui pour connaître le nombre de dossiers examinés sachant que l'activité du CHU ne recouvre pas l'ensemble de la recherche non interventionnelle dans le secteur (université de sciences humaines...). Des comités d'éthique sont en cours de constitution dans certaines structure pour permettre les publications. Nous sommes actuellement en discussion avec les chercheurs de l'université de Rennes 1 afin de déterminer dans quelles conditions le CPP pourrait se prononcer sur leurs dossiers (quel dossier fournir ? contenu obligatoire des protocoles...). Modalités de vérification de la mise en oeuvre des modifications demandées par le CPP : le CPP demande au promoteur de lui fournir les documents modifiés conformément à ses remarques. La concordance entre ces documents et les demandes du CPP est systématiquement vérifié, en revanche, nous n'avons aucun moyen de vérifier que ces documents sont effectivement ceux utilisés par le promoteur dans le cadre de la recherche puisque la loi ne nous donne aucun pouvoir en la matière. Augmentation du temps consacré au financement : nous avons indiqué l'augmentation de la part initiale. Nombre de relances en 2012 pour des dossiers en attente de pièces complémentaires : il nous est impossible de quantifier exactement ces demandes. Une partie des demandes se fait de manière informelle par contact direct auprès du promoteur lorsque l'irrecevabilité est détectée avant la séance. Une autre partie de ces demandes est jointe à l'avis du CPP suite au 1er examen du dossier (dans ce cas, l'avis n'est délivré qu'après fourniture des pièces manquantes). Le but est de permettre le passage le plus rapide possible des dossiers dès lors que les pièces manquantes n'empêchent pas un examen efficace du dossier.

	Suggestions pour raccourcir les délais : - la gestion des expertises doit être mieux encadrée au niveau national afin que les CPP disposent d'un "pool d'experts" et ne perdent pas de temps à rechercher un expert indépendant. - améliorer le pilotage des CPP au niveau national afin d'homogénéiser les modes de fonctionnement et afin que les comités puissent s'appuyer sur des directives claires quant à l'interprétation des textes.
TOULOUSE	

ANNEXE 3 : MODELES DE GRILLES ET D'AVIS ELABORES PAR CERTAINS CPP

PROTOCOL n°

Nom du rapporteur :
Date du premier examen :

DOSSIER ADMINISTRATIF

Titre de l'étude :

Numéro d'enregistrement :

Promoteur:

Investigateur principal :

C.V. fourni : oui ☐ non ☐

Nombre d'investigateurs associés

C.V. fourni : oui ☐ non ☐

Etude monocentrique ☐

multicentrique ☐

Si multicentrique nombre de centres en France
à l'étranger

Nombre de patients prévus : En France

Durée totale de l'étude :

Date de début :

Durée pour chaque sujet ...

Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes : oui ☐ non ☐

Attestation d'assurance oui ☐ non ☐

Autorisation de lieux oui ☐ non ☐

Modalités de recrutement des personnes :

Modalités et Montant de l'Indemnisation :

Période d'exclusion oui ☐ non ☐

Comité de surveillance indépendant oui ☐ non ☐

EVALUATION SCIENTIFIQUE DU PROTOCOLE

1/ JUSTIFICATION

Les raisons scientifiques qui justifient d'entreprendre la recherche :

- Sont-elles justifiées par le résultat d'autres essais ou travaux ?
 - o sur l'animal oui ☐ non ☐
 - o sur l'homme oui ☐ non ☐
- Sont-elles pertinentes ? oui ☐ non ☐

Commentaire

2/ OBJECTIFS

Sont-ils clairement définis :

oui ☐ non ☐

Résumé

3/ METHODOLOGIE

- Étude comparative ☐..... Non comparative ☐
- Si l'étude est comparative :
 - Randomisée oui ☐ Croisée ☐
 - non ☐ Groupes parallèles ☐
 - Ouvert ☐ Placebo..... ☐
 - Simple insu ☐ Comparaison avec
 - Double insu ☐ Traitement de référence ☐
 - Triple insu ☐

Précision en fonction du type d'étude :

- **Thérapeutique** Médicament étudié :
 - Nouveau médicament oui ☐ non ☐
- Si oui la poursuite du traitement à titre compassionnel est-elle prévue ? oui ☐ non ☐
- Phase I ☐ Phase II ☐ Phase III ☐ Phase IV ☐
- **Technique** Chirurgie... ☐ Nouvelle... oui ☐ non ☐
 - Diagnostic... ☐
- **Dispositifs médicaux :** Type de dispositif :
 - Nouveau oui ☐ non ☐
 - Si non marquage CE oui ☐ non ☐

4/ CRITERES D'EVALUATION

- Le critère d'évaluation principal est-il unique ?.....oui ☐ non ☐
- Le critère d'évaluation principal est-il :
 - *adapté ? oui ☐ non ☐
 - *défini avec précision ? oui ☐ non ☐

Commentaire :

- Y a-t-il des critères d'évaluation secondaires ? oui ☐ non ☐

Si oui, sont-ils :

- *adaptés ? oui ☐ non ☐
- *définis avec précision ? oui ☐ non ☐

Commentaire :

5/ JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJETS

- La justification est-elle fournie ? oui ☐ non ☐
- L'effectif à inclure permet-il d'atteindre l'objectif fixé oui ☐ non ☐

6/ CRITÈRES DE SÉLECTION

*critères d'inclusion précisés oui ☐ non ☐

*critères de non inclusion précisés oui ☐ non ☐

Commentaire :

*La recherche porte t'elle sur des personnes protégées ? oui ☐ non ☐

Si oui préciser :

7/ SUIVI DES PATIENTS

*Ce suivi est-il bien décrit ? oui ☐ non ☐ est-il adapté ? oui ☐ non ☐

Commentaire

- * Les mesures à prendre en cas d'effets indésirables sont-elles précisées ? oui ☐ non ☐
- * Les précautions à observer et les contre-indications sont-elles précisées ? oui ☐ non ☐
- * La procédure en cas d'événements graves est-elle mentionnée ? oui ☐ non ☐
- * Y a t-il un tableau récapitulatif ? oui ☐ non ☐

8/ ANALYSE

- * L'analyse statistique est-elle précisée ? oui ☐ non ☐
- * Une analyse intermédiaire est-elle prévue ? oui ☐ non ☐
- Si oui les résultats conditionnent-ils la suite de l'étude ? oui ☐ non ☐
- * Les règles d'arrêt de l'essai sont-elles précisées ? oui ☐ non ☐
- * Analyse en intention de traiter oui ☐ non ☐

9/ CAHIER D'OBSERVATION

Fourni : oui ☐ non ☐

ANALYSE DES DOCUMENTS D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Liste des items	Absent	Incomplet Insuffisant	Bon	Commentaires
Titre clair sur tous les documents				
Documents en bon français				
Langage non technique				
Nom du promoteur				
Mention de l'objectif de la recherche				
Description de la méthode				
Durée pour chaque participant				
Bénéfices attendus				
Contraintes				

Risques prévisibles, dangers, effets indésirables				
Eventuelles alternatives médicales				
Modalité de prise en charge médicale en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré.				
Date d'émission de l'avis 1. par le comité 2. par l'autorité compétente				
Droit d'avoir communication des informations concernant la santé au cours et à l'issue de la recherche				
Droit de refuser de participer				
Droit de retirer son consentement à tout moment sans encourir ni responsabilité ni préjudice				
Possibilité d'être informé des résultats globaux de l'étude				
Mode de recrutement des personnes				
Examen médical préalable				
Résultats communiqués par le médecin de leur choix				
Montant des indemnités compensatrices ou conditions de remboursements des frais				
Délai de réflexion donné au sujet				
Existence ou non d'un comité de surveillance				
Affiliation à la sécurité sociale				
Mention du n° de contrat d'assurance et de la compagnie				
Modalités de protection des données (procédure CNIL)				
<i>Inscription dans le fichier national</i>				
<i>Période d'exclusion</i>				
<i>Recherche en psychologie, information succincte</i>				
<i>Justification du choix de recruter des personnes protégées</i>				

RESUME DU PROTOCOLE (sur papier libre joint)

CONCLUSION DU RAPPORTEUR (si possible formuler les remarques dans une forme à reprendre dans le courrier à l'investigateur)

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
DU SUD-OUEST ET OUTRE-MER IV**

Agréé par arrêté ministériel en date du 31 mai 2012
Constitué selon l'arrêté n°2012-338 de l'Agence Régionale de Santé du Limousin
en date du 12 juin 2012

Hôpital Jean Rebeyrol – Avenue du Buisson – 87042 LIMOGES CEDEX

☎ : 05.55.05.65.40 - 📠 : 05.55.01.50.88 - 💻 : cppsoom4@neuf.fr

A Limoges, le

Réf. du présent avis ou délibération sous le N°:

Le Comité a été saisi le d'une demande d'avis pour un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain intitulé :

dont le promoteur est

dont le coordonnateur est

Le Comité a examiné, lors de la séance du, les informations relatives à ce projet

Ont participé à la délibération

1^{er} collègue

2^{ème} collègue

Ont assisté à titre de suppléants sans participation au vote

1^{er} collègue

2^{ème} collègue

Rédactrice : Madame Courivaud, secrétaire du Comité

Après avoir étudié les documents suivants :

Formulaire de demande d'avis daté du	Document additionnel daté du
Protocole :	Résumé : version
Note d'information : version	Consentement : version
Liste investigateurs datée du	CV
Reçu de confirmation du N°EudraCT	Les RCP
Attestation d'assurance datée du	Bordereau d'enregistrement RCB daté du

Le Comité a entendu un rapporteur dans chaque collège et pris l'avis du méthodologiste, après en avoir délibéré, il fait de votre dossier l'analyse suivante :

1 Les objectifs

Sont définis et argumentés dans votre recherche.

2 La méthodologie

Est adaptée

2.1

2.2

3 L'évaluation du bénéfice / risque

3.1 Le bénéfice individuel

3.2 Le bénéfice collectif

3.3 L'évaluation du bénéfice / risque est :

4 La notice d'information nécessite une réécriture intégrant la totalité des obligations prévues par les textes réglementaires. Dans le document d'information remis au participant, il vous est demandé

- 4.1 Par désir d'harmonisation des avis donnés par les CPP lors de leur réunion annuelle des 22-24 juin 2011, il a été proposé par consensus, qu'à l'instar des recherches ancillaires, toute demande spécifique et séparée de consentement ou de recueil de non-opposition qui ne porte pas sur un critère obligatoire d'inclusion mais sur certains compléments facultatifs (cliniques, para-cliniques, notamment les analyses génétiques) qu'une information spécifique et nettement séparée de l'information générale sur la recherche soit délivrée au participant. Cette séparation peut se faire soit sous la forme de chapitres clairement individualisés au sein d'une lettre d'information unique (par exemple, chapitre 1 la recherche – chapitre 2 analyse de l'ADN – chapitre 3 participation à la collection...) soit par des lettres d'information spécifiques séparées.
- 4.2 De préciser les références de la recherche (au minimum, numéro d'identification national), l'identité et les coordonnées précises du promoteur, l'identité et les coordonnées précises de l'investigateur en charge du participant.
- 4.3 D'utiliser le style rédactionnel, sous forme de lettre adressée au lecteur (Madame, Monsieur ... vous ...)
- 4.4 D'indiquer le délai de réflexion
- 4.5 De décrire l'objectif de la recherche, les bénéfices attendus pour le participant et les autres bénéfices attendus, les risques directs et indirects, de façon exacte, claire et compréhensible
- 4.6 De mentionner le droit de refuser de participer à cette recherche (...sans avoir à se justifier ... et sans conséquence de la suite de la prise en charge)
- 4.7 De noter le droit de retirer son consentement à tout moment (...sans avoir à se justifier ... et avec l'explication de la suite de la prise en charge dans ce cas)
- 4.8 D'informer de la possibilité de poser des questions à tout moment avant et en cours d'étude (à qui et selon quelles modalités)
- 4.9 De mentionner l'assurance obligatoire (objet, raison sociale de l'assureur, numéro du contrat)

- 4.10 De donner l'avis du CPP (intitulé exact – Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV – et date)
- 4.11 De signaler l'autorisation de l'autorité compétente (intitulé et date)
- 4.12 D'indiquer les motifs d'un éventuel arrêt ou sortie de l'étude à l'initiative du promoteur ou de l'investigateur ... et ses conséquences éventuelles
- 4.13 De noter la garantie que toute information nouvelle survenant pendant la participation et pouvant éventuellement modifier la décision de participation sera donnée
- 4.14 D'informer du droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, que détient l'investigateur (loi du 4 mars 2002)
- 4.15 De signaler l'information sur les résultats globaux au terme de la recherche, avec ses modalités
- 4.16 D'expliquer éventuellement l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et/ou de la période d'exclusion
- 4.17 De signaler l'obligation d'être affilié à ou de bénéficier d'un régime d'assurance maladie

5 Le document de recueil de consentement nécessite une réécriture intégrant la totalité des obligations prévues par les textes réglementaires. Dans le recueil de consentement, il vous est demandé de faire figurer :

- 5.1 Conformément à la remarque du 4.1 chaque consentement ou feuille de traçabilité de la non-opposition sera recueilli sur un formulaire individualisé à chacune des demandes et non plus sous la forme d'une liste de questions avec des cases oui/non sur un document unique.
- 5.2 Les références de la recherche (au minimum, numéro d'identification national), l'identité et les coordonnées précises du promoteur, l'identité et les coordonnées précises de l'investigateur en charge du patient, l'identité précise du participant à la recherche (nom, prénom)
- 5.3 Le respect de l'obligation :
 - 5.3.1 De l'information, par exemple sous la forme de « J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées »
 - 5.3.2 Du délai de réflexion, par exemple sous la forme de « J'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et le consentement »
 - 5.3.3 Du droit de refuser de participer, par exemple sous la forme de « J'ai bien compris que j'ai le droit de refuser de participer ou de retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier ... sans conséquence sur mes relations futures avec l'investigateur et les soins qui me seront dispensés »
 - 5.3.4 Du droit d'acceptation sans contrainte, par exemple sous la forme de « J'accepte de façon libre et volontaire de participer à la présente recherche »

5.3.5 De la confidentialité, par exemple sous la forme de « J'ai compris que les données médicales me concernant resteront confidentielles ... et ne pourront être consultées que par l'investigateur et ses collaborateurs... par des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires »

5.3.6 Que le présent consentement ne dégage pas le promoteur et les investigateurs de leurs responsabilités

5.3.7 La mention du nombre d'exemplaires originaux – 2 exemplaires (participant et investigateur) si 3 (participant, investigateur et promoteur)

Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré par les membres participants

En conséquence, le Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV émet un :

Avis favorable

En conséquence, le Comité de Protection des Personnes du Sud-Ouest et Outre-Mer IV suspend le rendu de son avis définitif jusqu'à l'obtention des informations complémentaires demandées. Après vérification de votre réponse le Comité vous adressera l'avis définitif ou fixera la date de réexamen en séance si nécessaire.

Conformément à l'article R.1123-28 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le comité concerné.

La Présidente du Comité,
Docteur Claire DEMIOT.

Titre de l'étude

NB : préciser, à chaque remarque, le document et la page pour aider à la rédaction du rapport par le CPP

(Section remplie par le secrétariat du CPP)

Date de 1^{er} passage en séance :

Rapporteur : Nom

Collège CPP :

Qualité (titulaire ou suppléant) :

Expert : Nom et coordonnées

Spécialiste :

Présentation des demandeurs :

Promoteur :

Dénomination et adresse

Investigateur principal ou coordonnateur :

Nom, Prénom et lieu d'exercice

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

Examen de la recevabilité du dossier :

DOSSIER ADMINISTRATIF

Documents systématiquement indispensables :	
• Courrier de demande d'avis <u>daté et signé</u>	
• Formulaire de demande d'avis <u>daté et signé</u>	
• Document additionnel à la demande d'avis <u>daté et signé</u> , en français	
Documents à retrouver pour certaines recherches	
• <u>Si des supports sont utilisés pour le recrutement des volontaires</u> : un exemplaire de ces documents	
• <u>Recherches dans des lieux nécessitant une autorisation spéciale (art. L1121-13)</u> : copie des autorisations des lieux de recherche biomédicales Nécessitent une autorisation spéciale : - o Recherches réalisées en dehors des lieux de soins - o Recherches réalisées 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 un condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence	

DOSSIER SCIENTIFIQUE

Documents à retrouver systématiquement :	
• Protocole de la recherche : - o Daté - o numéro de version	
• Résumé du protocole en français	
• Documents relatifs au produit expérimental : - o <u>Médicament sans AMM</u> : Brochure investigateur - o <u>Médicament expérimental disposant d'une AMM en France ou dans un autre État communautaire</u> : ▪ <u>S'il est utilisé dans les conditions de celles prévues par l'AMM</u> : Résumé des caractéristiques du produit ▪ <u>S'il est utilisé dans des conditions différentes de celles prévues par l'AMM</u> : Brochure investigateur <u>ou</u> Résumé des caractéristiques du produit <u>et</u> synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'emploi du médicament dans la recherche	

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

**GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)**

PROJET n°Page 3

- Document d'information en français destiné aux personnes qui se prêtent aux recherches - Si le médicament dispose d'une AMM en France, une comparaison et, éventuellement, une description et la justification des divergences pertinentes en terme de sécurité des personnes entre le document d'information et la notice du médicament au regard des contre-indications, des effets indésirables, des mises en garde ou des précautions d'emploi particulières	
Formulaire de recueil du consentement des personnes en français	
Copie de l'attestation d'assurance	
CV des investigateurs avec numéro d'inscription à l'ordre	
Documents à retrouver éventuellement	
Si la brochure investigateur appartient à un tiers : autorisation du tiers au promoteur pour l'utiliser	
Si le promoteur a consulté un comité scientifique : l'avis du comité	
Recherches dans des lieux ne nécessitant pas d'autorisation spéciale (art. L1121-13) : Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et leur compatibilité avec les impératifs de sécurité des personnes. En français	
Si l'ANSM a déjà rendu sa décision : la décision de l'ANSM	

Commentaires du rapporteur sur la recevabilité du dossier :

Le dossier est-il recevable : OUI NON

Commentaires et précisions :

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

Examen du protocole

Type d'étude :

Etude thérapeutique :

Phase	I-II	II	III	IV	à discuter
-------	------	----	-----	----	------------

Autre type de l'étude :

Physiologie	Physio-pathologique	Acte diagnostique	Epidémiologie
-------------	---------------------	-------------------	---------------

Autre (préciser) :

Objectifs de l'étude :

Objectif principal :

Objectifs secondaires :

Organisation de l'étude :

Organisation globale de l'étude :

monocentrique ☐

multicentrique ☐

nationale ☐

internationale ☐

Lieux d'étude :

Ces lieux vous paraissent-ils adaptés (autorisations...) ?

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n°Page 5

Investigateurs :

Les investigateurs sont-ils médecins ?

- Si oui, s'assurer de l'inscription à l'Ordre des médecins
- Si non, citer les compétences requises

Méthodologie de l'étude :

Randomisée ☐ non randomisée ☐
 Avec placebo ☐ sans placebo ☐
 Ouverte ☐ simple aveugle ☐ double aveugle ☐
 1 bras ☐ Plusieurs bras ☐

Si 2 bras ou plus : groupes croisés ☐ groupes parallèles ☐ Autre :

Calendrier de l'étude	Indiquer la date (ou durée) si précisée	Cocher si non précisée	Commentaire du rapporteur
Date de début			
Date de fin			
Durée de la phase d'inclusion			
Durée prévue du suivi			
Durée de participation de chaque participant			

Déroulement de l'étude	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Moyens mis en œuvre adaptés				
Choix des examens adaptés				
Analyse statistique décrite correcte				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

Effectifs :

Population : nombre prévu donten France (..... / centre)

L'effectif est :	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
clairement exprimé :				
justifié (statistiques)				
réaliste et réalisable				

Modalités de recrutement :

Comment les participants sont-ils recrutés ?

Ces modalités de recrutements vous semblent-elle acceptables ?

Critères d'inclusion et de non inclusion

Avis du rapporteur sur les critères d'inclusion	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Ils sont clairement exprimés				
Ils sont compatibles avec les moyens engagés				
Ils comportent une population protégée				
- si oui, cela est acceptable légalement				
- si oui, cela est souhaitable scientifiquement				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n°Page 8

Avis du rapporteur sur la pertinence des critères de non inclusion	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
/ à la pathologie				
/ au produit à l'étude				
/ aux contraintes de l'étude				
/ aux populations protégées				
/ à l'éthique et consentement				

Critères d'exclusion (ou critères de sortie d'étude)	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Il existe un paragraphe clairement individualisé				
Ces critères sont adéquats				

Critères d'évaluation	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Un critère principal est clairement exprimé				
En accord avec la présentation générale du projet				
Des critères secondaires sont prévus :				
- Si oui, clairement exprimés				
- Si oui, cohérents / protocole				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n°Page 9

Risques et contraintes

Risques	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Paragraphe dédié dans le protocole				
La description des risques paraît suffisante				
Un comité de surveillance est prévu				
Ce comité est indépendant				

Contraintes	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Paragraphe dédié dans le protocole				
La description des contraintes paraît suffisante				

Gestion des événements indésirables	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Paragraphe dédié dans le protocole				
définition des événements indésirables				
Définition des événements indésirables graves attendus				
Conduite à tenir si survenue d'événements indésirables				
Conduite à tenir si survenue d'événements indésirables graves				
Présence d'un référent et coordonnées				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

Protection générale des participants

Conditions de l'examen du dossier en CPP :

Le dossier nécessite-t-il la présence d'un expert ?

Le dossier nécessite-t-il la présence d'un spécialiste (projet portant sur des personnes de moins de 16 ans ou des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement) ?

Si oui, de quelle spécialité devrait disposer l'expert ou le spécialiste ?

Indemnisation des contraintes subies	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Une indemnisation des contraintes subies est légalement possible*				
Une indemnisation vous semble souhaitable				
Cette indemnisation est prévue				
Si oui, le montant de l'indemnisation est-il adapté ?				
Modalités d'indemnisation décrites en cas d'arrêt prématuré de la recherche				

* Article L. 1121-11 CSP : « ...Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection légale, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes hospitalisées sans leur consentement et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche... »

Remboursement des frais exposés	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Le patient devra exposer des frais dans le cadre de la recherche				
Si oui, le remboursement des frais exposés est-il prévu ?				
Les modalités de remboursement sont satisfaisantes				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n° Page 12

Période d'exclusion	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Il est interdit de participer simultanément à une autre étude				
Si non, faut-il prévoir une telle interdiction ?				
Une période d'exclusion est nécessaire				
Si oui, une période d'exclusion est-elle prévue ?				

Information des patients

Présentation générale	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Un document d'information écrit est prévu				
Le document est adressé au patient (2 ^{ème} personne)				
Titre exact de l'étude en en-tête				
Rédaction adaptée aux patients (vocabulaire simple...)				
Orthographe et syntaxe satisfaisantes				
Présentation claire et adaptée				
La lettre d'information est signée par l'investigateur				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n° Page 13

Si L'étude entre dans l'un des cas particuliers justifiant une adaptation de l'information	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
<u>Certains patients ne sont pas informés du diagnostic de leur maladie</u> (cas prévu dans le protocole)				
<u>Recherche en psychologie</u> (la méthodologie et la durée peuvent faire l'objet d'une information préalable succincte si l'étude porte sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible)				
<u>L'étude prévoit d'inclure des majeurs protégés</u> (la signature du tuteur ou du curateur doit être prévue)				
<u>L'étude porte sur des mineurs</u>				
Si oui :				
• Une lettre d'information séparée est prévue pour les responsables légaux et les mineurs				
• L'information des mineurs est adaptée				

Explication de l'étude	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
L'objectif de l'étude est clairement exprimé				
La méthodologie de l'étude est clairement exprimée				
La durée de la recherche est clairement exprimée				
La durée de la participation du patient est clairement exprimée				
Les alternatives médicales sont précisées				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

**GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)**

PROJET n° Page 14

Les modalités de prise en charge médicale en fin de recherche sont précisées (si nécessaire). Justifiez leur nécessité.				
Motifs d'arrêt ou de sortie d'essai et conséquences associées				

Description des risques et bénéfices	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Les bénéfices attendus sont décrits				
La description des bénéfices est honnête				
Les risques prévisibles liés à l'étude sont décrits				
Les risques liés à l'éventuel arrêt prématuré de la recherche sont exposés				
La présentation des risques est suffisante				
Les risques sont hiérarchisés selon leur gravité et leur fréquence				

Les contraintes et précautions liées au protocole	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Les contraintes liées à la contraception sont bien décrites				
Les autres contraintes pour le participant sont bien décrites dans le protocole				
L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche est mentionné (si prévu par le protocole)				
La période d'exclusion est précisée (si prévue par le protocole)				
Si une période d'exclusion est prévue, le participant est informé de l'inscription au fichier national				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n° Page 15

<i>L'information de la personne sur ses droits</i>	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Possibilité de bénéficier d'un délai de réflexion				
Possibilité de poser des questions à tout moment				
Garantie que toute information nouvelle susceptible de modifier le consentement fera l'objet d'une nouvelle information du patient				
Droit de demander la communication au cours ou à l'issue de la recherche des informations concernant sa santé détenue par l'investigateur				
Droit de refuser de participer à la sans subir aucun préjudice				
Droit de se retirer à tout moment du protocole sans encourir aucune responsabilité ni subir aucun préjudice				
Droit d'être informé des résultats globaux de la recherche				
Modalités d'accès aux résultats globaux de la recherche				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n° Page 16

La confidentialité	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
L'ensemble des données recueillies demeurera confidentiel				
Personnes autorisées à accéder aux données : équipe médicale, personnes mandatées par le promoteur de la recherche, représentants habilités des autorités sanitaires et judiciaires				
Information du médecin traitant avec l'accord du participant				

La gestion des données personnelles (Loi informatique et libertés)	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Information du patient sur la mise en œuvre d'un traitement des données personnelles le concernant				
Droit d'accès et de rectification des données traitées				
Droit de s'opposer à la transmission des données soumises au secret professionnel				
Personne à contacter pour faire valoir ses droits et coordonnées de cette personne				
Si des données sont exportées : l'exportation concerne ou non des pays qui n'assurent pas un niveau de protection comparable à celui assuré en Union européenne				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n° Page 17

Considérations financières	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Modalités de prise en charge des frais exposés				
Si une indemnisation des contraintes subies est prévue :				
• Montant de l'indemnisation				
• Conditions de l'indemnisation en cas d'arrêt prématuré de la recherche par le patient ou le promoteur				
• Inscription au fichier des volontaires				
Police d'assurance souscrite par le promoteur (n° de la police et nom de la compagnie)				
Règles d'indemnisation en cas de dommage				

Considérations administratives liées à l'étude	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
L'avis du CPP est mentionné				
L'autorisation de l'ANSM est mentionnée				
La lettre d'information est signée par l'investigateur				
Couverture obligatoire du participant par un régime de sécurité sociale				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

GRILLE D'ANALYSE d'un PROJET D'ETUDE BIOMEDICALE portant sur un médicament à usage humain
(Version 11/2011)

PROJET n° Page 19

Présentation claire et adaptée				
Les signatures envisagées sont-elles adaptées au protocole : participation mineurs, de majeurs protégés, de personnes incapables de signer seuls				

Droits fondamentaux des participants	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Mention de l'information orale et écrite				
Mention du délai de réflexion accordé au patient				
Le patient a pu poser des questions et des réponses y ont été apportées				
Droit de poser des questions complémentaires tout au long de l'étude				
Droit de refuser l'inclusion sans subir de préjudice				
Droit de se retirer à tout moment sans subir de préjudice				

Confidentialité et traitement des données personnelles	Oui	Non	SO	Commentaire du rapporteur
Caractère confidentiel des données transmises				
Personnes autorisées à accéder aux données				
Consentement au traitement des données personnelles				
Droits liés à la loi informatique et liberté (accès, rectification, opposition)				

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

Lorsqu'une mention telle que « absent », « insuffisant », « discutable », « partielle », « douteuse », « probable », « réserve » ... est cochée, un commentaire doit venir motiver cette appréciation - SO : sans objet

**ANNEXE 4 : COURRIER DE LA CNIL A LA
MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA
SANTÉ**

La Présidente

Madame Marisol TOURAINE
MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE
LA SANTÉ
14, AVENUE DUQUESNE
75350 PARIS 07 SP

Paris, le 18 OCT. 2012

Madame la Ministre, *chère Marisol*

Au cours de notre entretien du 12 septembre 2012, vous m'avez fait part de votre préoccupation de favoriser la compétitivité des équipes de recherche françaises et avez souligné la longueur des délais de traitement des dossiers de recherche par la CNIL.

Je tiens à vous assurer que je partage vos préoccupations et souhaite vous faire part des observations suivantes.

Comme vous le savez, les traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et les traitements de données de santé à des fins d'évaluation ou d'analyse des pratiques ou des activités de soins et de prévention sont régis par la loi du 6 janvier 1978, modifiée en 2004 et doivent être autorisés par la CNIL, conformément aux dispositions du chapitre IX ou du chapitre X de cette loi.

Le nombre des projets d'études soumis à la CNIL est en augmentation constante et on note une croissance significative en 2012. La CNIL a été saisie de 575 demandes d'autorisation pour des projets de recherche médicale en 2010, contre 618 demandes en 2011 et à ce jour, de 670 demandes en 2012.

En dépit de cette progression constante de son activité, la CNIL est parvenue à réduire le délai moyen de traitement des dossiers. Ce délai était de l'ordre de quatre mois en 2008, il a été ramené à deux mois et demi en 2011 et 47 jours en 2012. Le stock porte sur des dossiers qui ont été adressés à la CNIL en 2012, ainsi que sur des dossiers plus anciens qui ne peuvent donner lieu à une autorisation de la CNIL en raison d'un obstacle juridique ou de l'absence de réponse du déclarant à d'une demande de complément effectuée par mes services malgré une ou plusieurs relances.

La CNIL est bien consciente de la lourdeur et de la complexité des procédures applicables dans ce secteur qui suscitent une incompréhension dans les milieux de la recherche. C'est pourquoi elle a usé des possibilités offertes par la loi du 6 janvier 1978 modifiée, pour mettre en place des procédures simplifiées d'examen des dossiers, de nature à accélérer le traitement des demandes.

Elle a ainsi mis en place en 2006 une procédure allégée de déclaration pour les recherches biomédicales (MR001), élaborée en concertation avec le CCTIRS et le syndicat national de l'industrie pharmaceutique (le LEEM). Cette procédure simplifiée permet aux organismes

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

concernés de n'adresser à la CNIL qu'un seul engagement de conformité à cette méthodologie, par une procédure de télédéclaration, pour toutes les études menées conformément aux conditions ainsi définies. Elle a également élaboré une autorisation unique en 2008 applicable aux traitements mis en œuvre par les exploitants de médicaments en matière de pharmacovigilance (AU13), simplifiant considérablement les démarches pour les organismes concernés.

La CNIL entend bien poursuivre dans la voie de la simplification des procédures, en élargissant les périmètres respectifs de la méthodologie MR001 (extension aux nouvelles catégories de recherche issues de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012), de l'autorisation unique AU13 (extension à d'autres vigilances (nutritovigilance, cosmétovigilance...) et en élaborant une autorisation unique pour les dispositifs médicaux. Elle envisage également de mettre à jour et d'étendre sa recommandation du 27 novembre 2003 sur les registres du cancer.

En outre, pour les dossiers qui ne peuvent donner lieu à des mesures de simplification, elle travaille à l'élaboration d'une grille d'analyse de risques destinée à permettre l'identification des dossiers prioritaires parce que stratégiques ou qui appellent une vigilance particulière de sa part.

Au-delà des travaux envisagés, il convient sans doute de revoir l'ensemble du cadre juridique applicable à la recherche, car la CNIL n'est pas la seule autorité de régulation en cause et elle intervient « en bout de chaîne ». En effet, les chercheurs français sont confrontés à un véritable « parcours du combattant » pour être en mesure de mener une recherche et doivent obtenir, selon le type d'études, des avis et autorisations préalables de diverses instances. La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire a encore récemment alourdi cette procédure en prévoyant l'avis préalable d'un groupement d'intérêt public (GIP) chargé d'autoriser les études en santé publique portant sur le médicament qui nécessitent un accès au système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIRAM).

A cet égard, je souhaite attirer votre attention sur le fait que les objectifs de simplification et de diminution des délais poursuivis par la loi du 5 mars 2012, dite « loi Jardé », ne peuvent être atteints du fait que les dispositions prévues sont en contradiction avec la loi du 6 janvier 1978, qui n'a pas été modifiée et qui prévoit le recours au CCTIRS (art. 53 et suivants). Cette réforme risque donc, en pratique, de conduire à une juxtaposition, donc un alourdissement des procédures. Madame Marie-Hélène Mitjavile, Commissaire en charge du secteur de la recherche de la Commission, a eu l'occasion de le souligner lors de ses auditions au Sénat et à l'Assemblée Nationale. En outre, le projet de décret en cours d'élaboration ne distingue pas clairement les compétences des Comités de protection des personnes (CPP) et du CCTIRS, ce qui est de nature à introduire une complexité supplémentaire et à créer un risque d'insécurité juridique.

Plus généralement, il apparaît que les CPP ne disposent pas de la même expertise que le CCTIRS en matière de protection des données et que leurs composition et missions actuelles ne les prédisposent pas à l'examen de ces problématiques.

Enfin, l'intervention des CPP au plan local pose la question de l'harmonisation de la doctrine en la matière. La CNIL, instance nationale, a besoin d'une expertise claire qui se fonde sur des critères homogènes, ce qui impliquera une nécessaire coordination des CPP.

Je conclurai en rappelant que la CNIL, en 2010, a saisi les services du Premier ministre pour attirer leur attention sur la nécessité d'élaborer un décret en Conseil d'Etat « cadre » permettant aux chercheurs et aux autorités sanitaires d'utiliser le NIR pour remplir les missions qui leur sont

confiées par les pouvoirs publics et permettre les croisements de données émanant de sources diverses.

Comme convenu lors de notre rencontre, mes services (Sophie NERBONNE, Directrice adjointe de la Direction des affaires juridiques, internationales et de l'expertise, snarbonne@cnil.fr, 01 53 73 22 70; Frédérique LESAULNIER, flesaulnier@cnil.fr, 01 53 73 25 04) se tiennent à la disposition des vôtres pour convenir d'une réunion de travail destinée à mener une réflexion commune sur les réformes à envisager pour faciliter le travail de la recherche médicale et les évaluations de santé publique en France dans le respect des droits des citoyens et la confidentialité des données de santé.

Je vous prie d'agréer, Madame la Ministre, l'expression de ma considération distinguée.

Tu es cordialement



Isabelle FALQUE-PIERROTIN

SIGLES UTILISES

AFCROs	Association française des Contract Research organizations
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (devenue aujourd'hui ANSM)
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC	Assistants de recherche clinique
ASIP	Agence des systèmes d'information partagés de santé
AVIESAN	Alliance pour les sciences de la vie et de la santé.
CAS	Conseiller des affaires sociales
CCPPRB	Comité consultatif de protection des personnes dans les recherches biomédicales (ancienne appellation des CPP)
CCTIRS	Comité consultatif du traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CeNGEPS	Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé
CERPP	Comité d'éthique de la recherche et de protection des personnes (nouvelle dénomination proposée par la mission pour les CPP)
CGéFi	Contrôle général économique et financier
CH(R)U	Centre hospitalier (régional) universitaire
CISS	Collectif interassociatif sur la santé
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CNCP	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CN-CERPP	Commission nationale des recherches sur la personne humaine
CNCRC	Comité national de coordination de la recherche clinique
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNOM	Conseil national de l'Ordre des médecins
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CNU	Conseil national des universités
COREPER	Comité des représentants permanents préparant les travaux du Conseil de l'Union européenne.
CPP	Comité de protection des personnes
CROs	Contract Research organizations (prestataires de recherche clinique)
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
CSF	Comité stratégique de filière (des industries et technologies de santé)
CSP	Code de la santé publique
DAEI	Direction des affaires européennes et internationales du ministère des affaires sociales et de la santé
DGCIS	Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services du ministère du redressement productif
DGRI	Direction générale pour la recherche et l'innovation du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
DGOS	Direction générale de l'offre de soins du ministère des affaires sociales et de la santé

DGS	Direction générale de la santé du ministère des affaires sociales et de la santé
DM	Dispositif(s) médical (aux)
DM-DIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du ministère des affaires sociales et de la santé
DSS	Direction de la sécurité sociale du ministère des affaires sociales et de la santé
ECRIN	Coordinateur de l'European Clinical Research Infrastructure Network
EIGI	Effets indésirables graves et inattendus
EM	Etat membre (de l'union européenne)
EMR	Etat membre référent (procédure prévue par le projet de Règlement européen)
ENVI	Commission Environnement, santé publique et sécurité alimentaire
FDA	Food and drugs administration
FHF	Fédération hospitalière de France
HAS	Haute autorité de santé
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INCa	Institut national du cancer
IRB	Institutional review board
LEEM	Les entreprises du médicament
MERRI	Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
RE	Règlement européen
SNITEM	Syndicat national des industries et technologies médicales
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions
TEC	Technicien d'essais cliniques
UE	Union Européenne
UNICANCER	Nouvelle appellation de la Fédération des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC)

BIBLIOGRAPHIE

ANSM « *Bilan d'activité 2012 Essais cliniques de médicaments (hors thérapie cellulaire et thérapie génique)* » sur www.ansm.sante.fr

BELHOCINE K., « *Régulation de la recherche portant sur les soins courants : enjeux éthiques* », 2009, <http://ccsd11.ccsd.cnrs.fr/?q=node/1748>

BENSADON AC, MARIE E., MORELLE A. « *Enquête sur le Médiateur®* », janvier 2011 et « *Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament* », juin 2011, Rapports IGAS, La Documentation française

BONAITI-PELLIE C. et al. « *Traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé : nul n'est censé ignorer la loi* » - Médecine et Sciences n°1 janvier 2009 ; 25 : 93-7

BRASPL, LOTH A. « *Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé* » - Septembre 2013- <http://www.drees.sante.gouv.fr/rapport-sur-la-gouvernance-et-l-utilisation-des-donnees-de,11202.html>

CONSEIL DE L'EUROPE « *Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche - Comité directeur pour la bioéthique* », avril 2012, disponible sur http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/activities/02_biomedical_research_en/guide/Guide_FR.pdf

COUR DES COMPTES « *Le financement public de la recherche, un enjeu national* » – juin 2013

D'AUTUME C., ABALLEA P., ROUSSILLE B., Rapport IGAS n° 2005-125 « *La transformation des comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB) en comités de protection des personnes (CPP) en application de la loi du 9 août 2004* » - Juillet 2005 – La Documentation française

DEPLANQUE D., *Éthique et cadres réglementaires en Recherche clinique : Évolutions avec la loi Jardé et aspects éthiques particuliers*, 2011, <http://pirg.fr/wp-content/uploads/2011/11/Cadres-reglementaires-et-ethique-Recherche-Loi-Jardé.pdf>

DJULBEGOVIC B. et al. « *New treatments compared to established treatments in randomized trials (Review)* » The Cochrane Collaboration 2012. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

DJULBEGOVIC B. et al. « *New Cancer Treatment Successes Identified in Phase 3 Randomized Controlled Trials Conducted by the National Cancer Institute–Sponsored Cooperative Oncology Groups, 1955 to 2006* » Arch Intern Med. 2008;168(6):632-642

FAGNANI F. « *L'investissement industriel en recherche clinique à l'hôpital : une estimation pour la France en 2010* » Thérapie 2012 Mars-Avril; 67 (2): 89–96

HURIET C. « *Le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale* » - Rapport d'information 267 (2000-2001) - Commission des Affaires sociales

LALANDE F., DARNIS JP « *L'expérimentation sur l'homme : la loi du 20 décembre 1988 modifiée, dite loi Huriet. Bilan d'application et perspectives. Rapport SA/autorité compétente/EQ/91 n°93121* »

LEGAULT GA. et PATENAUDE J. « *Chapitre 1. Au-delà des critiques adressées aux Comités d'éthique de la recherche : un choix de gouvernance* », Journal International de Bioéthique, 18-4, 2007

LEMAIRE F. « *La mission des Comités de protection des personnes en France : ni éthique, ni scientifique ?* » M/S : médecine sciences, Volume 21, numéro 10, octobre 2005, p. 876-879

OCDE « *OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials* »- OECD 2013

SENAT « *Débats sur la Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE* » - E7534 - COM (2012) 369 final

VERGES E., LARRIEU J., « *Ethique et déontologie de la recherche scientifique, un système normatif communautaire* », LGDJ, 2009