

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament

NOR : SSAP2138405D

Publics concernés : comités de protection des personnes, promoteurs d'essais cliniques, d'investigations cliniques et de recherches impliquant la personne humaine et les investigateurs.

Objet : modalités relatives aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : le texte précise les modalités relatives à l'évaluation des recherches impliquant la personne humaine et des essais cliniques de médicament, ainsi que le fonctionnement des comités de protection des personnes.

Références : le décret est pris pour l'application de la loi n° 2012-300 du 12 mars 2012 modifiée relative aux recherches impliquant la personne humaine et de la loi n° 2018-892 du 17 octobre 2018 relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes. Le décret, ainsi que celui qu'il modifie, peuvent être consultés, dans leur rédaction issue de cette modification, sur le site Légifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre des solidarités et de la santé,

Vu le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1123-14 et L. 1124-1 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 29 novembre 2021 ;

Vu l'avis de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine en date du 8 décembre 2021 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. – Le code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa de l'article R. 1121-1-1 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme toute recherche portant sur un ou plusieurs médicaments n'entrant pas dans le champ d'application de l'article premier du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Elles visent à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques de ces médicaments ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. La décision de prescription du ou des médicaments est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci. » ;

2° A l'article R. 1121-2 :

a) Au premier alinéa, les mots : « non interventionnelles » sont remplacés par les mots : « mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 » ;

b) Le 1° est abrogé ;

c) Les 2°, 3° et 4° deviennent respectivement 1°, 2° et 3° ;

d) Au dernier alinéa, les mots : « non interventionnelles » sont remplacés par les mots : « mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 » ;

3° A l'article R. 1123-4 :

a) Au premier alinéa, les mots : « vingt-huit » sont remplacés par les mots : « trente-six » et après le mot : « collèges », sont insérés les mots : « composés chacun de 18 membres » ;

b) Au 1° et au 2°, après les mots : « est composé », sont insérés les mots : « d'au moins » ;

- c) Au *d* du 2°, le mot : « quatre » est remplacé par le mot : « six » ;
- 4° L'article R. 1123-6 est complété par deux alinéas ainsi rédigés :
- « Une même personne peut être membre d'un ou de plusieurs autres comités.
« Le membre d'un comité peut participer en tant que de besoin aux sessions d'un autre comité dont il n'est pas membre. Un arrêté du directeur général de l'Agence régionale de santé du ressort dans lequel est installé ce dernier comité définit la durée et les modalités de cette affectation. » ;
- 5° A l'article R. 1123-11, le mot : « sept » est remplacé par le mot : « cinq » et, le mot : « trois » est remplacé par le mot : « deux » ;
- 6° A l'article R. 1123-20 :
- a) Le deuxième alinéa du I de l'article R. 1123-20 est remplacé par les dispositions suivantes :
- « Le dossier de demande d'avis sur un projet de recherche impliquant la personne humaine comprend : » ;
- b) Le dernier alinéa du II de l'article R. 1123-20 est supprimé ;
- 7° A l'article R. 1123-20-1 :
- a) Au 1° du I, après les mots : « suspensions des autorisations de lieux de recherche », sont insérés les mots : « pris en application de l'article R. 1121-15 » ;
- b) Au premier alinéa du II, les mots : « l'article L. 1123-6, le » sont remplacés par les mots : « les articles L. 1123-6 et L. 1124-1 ainsi que le » ;
- 8° Le 3° de l'article R. 1123-21 est abrogé ;
- 9° A l'article R. 1123-23 :
- a) Au premier alinéa du I, les mots : « des demandes d'avis » sont remplacés par les mots : « d'une demande d'avis portant sur un projet de recherche impliquant la personne humaine » ;
- b) Le troisième alinéa du I est remplacé par les dispositions suivantes :
- « Le comité peut, une fois qu'il dispose du dossier complet, formuler une seule demande d'informations complémentaires sur certains points qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier avec, le cas échéant, une demande de modification du projet portant sur ces points. Le promoteur dispose alors d'un délai maximal de douze jours pour communiquer sa réponse.
« En cas de demande d'informations complémentaires ou de modification du projet par le comité de protection des personnes, le délai d'évaluation qui lui est imparti est porté à soixante jours. Ce délai est suspendu entre la date de demande d'informations complémentaires ou de modification du projet et la date de réception de la réponse du promoteur.
« Le comité peut, à l'occasion de la réunion au cours de laquelle il procède à ces demandes d'informations complémentaires ou de modification du projet, décider d'émettre un avis favorable sous réserve que les réponses apportées par le promoteur soient conformes aux exigences qu'il définit et confier au président du comité le soin de vérifier cette conformité à réception des éléments sollicités. Si le comité n'a pas confié au président le soin de vérifier la conformité des réponses apportées par le promoteur, ou si le président estime qu'un nouvel avis collégial sur le dossier est nécessaire au vu des réponses apportées par le promoteur, le dossier peut être examiné par le comité en comité restreint conformément au deuxième alinéa du II du présent article.
« Si le promoteur ne transmet pas les informations complémentaires sollicitées et, le cas échéant, n'effectue pas les modifications demandées dans le délai de douze jours mentionné au troisième alinéa du I, il est réputé avoir renoncé à sa demande. » ;
- c) Les deux dernières phrases du dernier alinéa du I sont supprimées ;
- d) Au premier alinéa du II, les mots : « modifications substantielles des recherches » sont remplacés par les mots : « modifications substantielles portant sur les recherches » ;
- e) Le III et le IV deviennent respectivement le IV et le V ;
- f) Après le II, il est rétabli un III ainsi rédigé :
- « III. – Pour les demandes de modifications portant sur la liste des sites d'investigation ou sur celle des investigateurs principaux, le président émet l'avis au nom du comité sur proposition d'un seul rapporteur. » ;
- 10° Au 7° de l'article R. 1123-24 :
- a) Avant les mots : « La date de la séance », sont insérés les mots : « Le cas échéant, » ;
- b) Les mots : « , leur qualité de titulaire ou de suppléant » sont supprimés ;
- 11° L'article R. 1123-25 est complété par une phrase ainsi rédigée : « Un membre du comité qui a rendu l'avis défavorable ne peut siéger dans le comité qui réexamine le dossier. » ;
- 12° A l'article R. 1123-26, après le mot : « concerné », sont insérés les mots : « pour une durée de deux ans » ;
- 13° Au premier alinéa de l'article R. 1123-54 et à l'article R. 1123-65, les mots : « le médicament et » sont supprimés ;
- 14° Au 3° de l'article R. 1123-71, les mots : « expérimenté ou utilisé comme référence » sont remplacés par les mots : « nécessaire à la recherche » ;

15° Le chapitre IV du titre II du livre premier de la première partie est ainsi modifié :

- a) Il est créé une section 1 intitulée : « Dispositions diverses » comprenant l'article R. 1124-1 ;
- b) Après l'article R. 1124-1, il est inséré les dispositions suivantes :

« Section 2

« Evaluation par les comités de protection des personnes

« Sous-section 1

« Désignation du comité

« Art. R. 1124-2. – Après le dépôt de la demande d'évaluation d'essai clinique définie au 1 de l'article 5 du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2004, un comité de protection des personnes est désigné selon les modalités définies au premier alinéa du II de l'article R. 1123-20-1.

« Art. R. 1124-3. – Par dérogation au premier alinéa de l'article R. 1124-2, sont attribués au comité de protection des personnes préalablement saisi :

« 1° Les dossiers de demande d'évaluation d'un essai clinique disposant, dans le portail de l'Union mentionné à l'article 80 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné, du même numéro UE d'essai qu'un précédent dossier devenu caduc, retiré ou qui n'a pas été validé dans les conditions prévues à l'article 5 de ce règlement ;

« 2° Les dossiers faisant l'objet d'un nouveau dépôt dans les conditions prévues à l'article 13 du règlement susmentionné ;

« 3° Les dossiers de demande de modifications substantielles de l'essai clinique initial.

« Art. R. 1124-4. – Le promoteur d'un essai clinique, dont la demande a été déposée dans les conditions prévues au 1 de l'article 98 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné, peut informer, dans un délai de vingt-quatre heures, le comité de protection des personnes désigné que cette demande a déjà reçu un avis favorable d'un autre comité.

« Le comité désigné peut demander au ministre chargé de la santé que ce dossier soit attribué au comité qui a émis le premier avis favorable.

« Art. R. 1124-5. – Le promoteur d'un essai clinique qui consiste en l'extension d'un précédent essai peut informer, dans un délai de vingt-quatre heures, le comité de protection des personnes désigné que cet essai est lié à une étude parente évaluée par un autre comité de protection des personnes.

« Le comité désigné peut demander au ministre chargé de la santé que ce dossier soit attribué au comité qui a évalué la première étude parente.

« Sous-section 2

« Procédure relative aux demandes initiales d'essai clinique de médicaments

« Art. R. 1124-6. – En application du troisième alinéa du I de l'article L. 1124-1, les comités de protection des personnes effectuent l'évaluation de la partie II prévue à l'article 7 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné. Le comité émet un avis favorable, favorable sous réserve de conditions spécifiques ou défavorable sur la demande d'essai clinique.

« Le comité se prononce dans le délai défini au 2 de l'article 7 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné.

« Le silence gardé par le comité au terme de ce délai vaut acceptation de la demande.

« Art. R. 1124-7. – Les comités de protection des personnes transmettent leurs avis défavorables à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine pour information.

« Art. R. 1124-8. – Lors de la réunion au cours de laquelle le comité de protection des personnes examine le dossier, le comité peut formuler des demandes d'informations complémentaires dans les conditions prévues au 3 de l'article 7 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné.

« S'il demande des informations complémentaires, le comité peut décider d'émettre un avis favorable sous réserve que les réponses apportées par le promoteur soient conformes aux exigences que le comité définit et confier à son président le soin de vérifier cette conformité à réception des éléments sollicités.

« Si le comité n'a pas confié au président le soin de vérifier la conformité des réponses apportées par le promoteur ou si le président estime qu'un nouvel avis collégial sur le dossier est nécessaire au vu des réponses apportées par le promoteur, le dossier peut être examiné par le comité en comité restreint dans les conditions prévues à l'article R. 1124-12.

« Art. R. 1124-9. – Sur la demande du comité de protection des personnes, le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet, éventuellement accompagné de l'investigateur ou, le cas échéant, de l'investigateur coordonnateur, peut être entendu par le comité.

« Le comité, par décision du président, soit l'entend en comité plénier ou en comité restreint, soit le fait entendre par le rapporteur désigné. Cette audition peut être réalisée au moyen d'une conférence téléphonique ou audiovisuelle et la convocation à cette audition doit être notifiée au moins sept jours avant la date prévue.

« Art. R. 1124-10. – Lorsqu'il examine le dossier, le comité de protection des personnes peut formuler, à destination de l'autorité compétente, des observations en lien avec l'éthique sur des éléments relevant de la partie I

prévue à l'article 6 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné, dans un délai de 22 jours à compter de la date de validation de la demande mentionnée au 6 de l'article 5 de ce règlement.

« Si l'autorité compétente a adressé une demande d'informations complémentaires au promoteur, le comité de protection des personnes peut transmettre les observations en lien avec l'éthique sur les réponses apportées par le promoteur dans un délai de 10 jours suivant leur réception. Les dispositions des deuxième et troisième alinéas de l'article R. 1124-8 s'appliquent à l'évaluation par le comité des réponses apportées par le promoteur.

« *Sous-section 3*

« *Demande de modification substantielle*

« *Art. R. 1124-11.* – Lorsqu'une demande de modification substantielle d'un essai clinique initial est soumise, le comité de protection des personnes compétent effectue l'évaluation de la partie II prévue à l'article 7 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné dans les délais définis à l'article 20 de ce règlement. Le comité émet un avis favorable, favorable sous réserve de conditions spécifiques ou défavorable sur cette demande.

« Le silence gardé par le comité au terme de ce délai vaut acceptation de la demande.

« *Art. R. 1124-12.* – Les demandes de modifications substantielles font l'objet d'une procédure simplifiée d'évaluation.

« Ces demandes sont examinées par un comité restreint composé de deux représentants de chacun des collèges mentionnés à l'article R. 1123-4 dont au moins une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie, et du président ou, à défaut, du vice-président.

« Le comité restreint se réunit y compris au moyen d'une conférence téléphonique ou audiovisuelle et rend son avis sur rapport d'un des membres désignés par le président à la majorité simple des membres dans les délais prévus aux articles 20 et 22 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné. Le président peut, en tant que de besoin, désigner un deuxième membre rapporteur.

« Le comité restreint peut renvoyer un dossier en séance plénière en raison notamment de sa complexité ou s'il envisage de rendre un avis défavorable.

« *Art. R. 1124-13.* – Lorsque le comité de protection des personnes examine une demande de modification substantielle, le comité peut formuler, à destination de l'autorité compétente, des observations en lien avec l'éthique sur des éléments relevant de la partie I prévue à l'article 6 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné dans un délai de 15 jours à compter de la date de validation de la demande mentionnée au 5 de l'article 17 de ce règlement.

« Si l'autorité compétente a adressé une demande d'informations complémentaires au promoteur, le comité de protection des personnes peut transmettre des observations en lien avec l'éthique sur les réponses apportées par le promoteur dans un délai de 10 jours suivant leur réception.

« *Art. R. 1124-14.* – Pour les demandes de modifications substantielles de la liste des sites d'investigation ou des investigateurs principaux, le président émet l'avis au nom du comité sur proposition d'un seul rapporteur.

« *Sous-section 4*

« *Procédure de réexamen*

« *Art. R. 1124-15.* – La demande de réexamen portant sur des éléments relevant de la partie II des demandes initiales prévue à l'article 7 du règlement européen du 16 avril 2014 susmentionnée est adressée au ministre chargé de la santé au moyen du système d'information prévu à l'article R. 1123-20-1.

« Un comité de protection des personnes est désigné selon les modalités définies au premier alinéa du II de l'article R. 1123-20-1. La demande de réexamen ne peut être attribuée au comité qui a émis le premier avis défavorable.

« Le comité évalue la demande conformément aux dispositions prévues aux articles R. 1124-6 à R. 1124-10.

« *Art. R. 1124-16.* – La demande de réexamen portant sur des éléments relevant de la partie II des demandes de modification substantielle prévues à l'article 20 du règlement européen du 16 avril 2014 susmentionné est adressée au ministre chargé de la santé au moyen du système d'information prévu à l'article R. 1123-20-1.

« Un comité de protection des personnes est désigné selon les modalités définies au premier alinéa du II de l'article R. 1123-20-1. La demande de réexamen ne peut être attribuée au comité qui a émis le premier avis défavorable.

« Le comité évalue la demande conformément aux dispositions prévues aux articles R. 1124-11 à R. 1124-12 et R. 1124-14.

« *Sous-section 5*

« *Procédure accélérée*

« *Art. R. 1124-17.* – Une procédure d'évaluation accélérée peut être mise en place dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé lorsque l'essai clinique de médicaments intervient dans le cadre d'une situation d'urgence ou de menace sanitaire grave, ou lorsqu'il concerne l'évaluation d'une molécule prometteuse dans une indication de pronostic sévère sans alternative thérapeutique.

« Par dérogation au premier alinéa du II de l'article R. 1123-20-1, le comité de protection des personnes chargé de se prononcer sur les essais mentionnés au premier alinéa est désigné par le ministre chargé de la santé parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet. ».

Art. 2. – Le ministre des solidarités et de la santé est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 4 mars 2022.

JEAN CASTEX

Par le Premier ministre :

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*
OLIVIER VÉRAN