

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

Le décret du 4 mars 2022¹ a été pris pour l'application de la loi dite « Jardé »² mais aussi de la loi organisant le tirage au sort des CPP en 2018³. Ce décret a pour objet de modifier **le fonctionnement des CPP**⁴ ainsi que les **modalités d'évaluation des recherches portant sur la personne humaine (RIPH) (I)** tout en **adaptant ces modalités à l'évaluation des essais cliniques de médicaments à usage humain** dans le cadre de l'entrée en vigueur du Règlement européen⁵ qu'il vise **(II)**.

Compte-tenu de la complexité du texte, le CNCR vous en propose une lecture synthétique.

I- Modification des modalités d'évaluation des RIPH et fonctionnement des CPP.

Le ministère agit par décret en vertu de l'article L.1123-14 qui prévoit que c'est par cette voie que les modalités de fonctionnement et d'évaluation par les CPP peuvent être modifiées. Il rappelle aussi le droit européen à l'article L.1124-1. Aussi les « essais cliniques de médicaments sont régis par » le règlement européen n° 536/2014 cependant le décret dans son article R.1121-1-1 nous enseigne qu'il existe en France des RIPH portant sur un médicament, exclusives des essais cliniques du règlement européen.

De ce fait le décret, afin d'adapter les modalités d'évaluation par les CPP aux essais cliniques du règlement européen, **redéfinit le champ des RIPH amputées de ces « essais européens de médicaments »**

Ainsi une recherche portant sur un médicament à usage humain qui vise « à **mettre en évidence** ou à **vérifier** les effets cliniques (...) d'un médicament » peut relever d'une RIPH nationale contrairement à une recherche qui viserait à **déterminer ou confirmer** les effets cliniques d'une molécule (selon la rédaction antérieure)⁶

L'article R.1121-2 du code de la santé publique (csp) supprime le terme « recherches non interventionnelles » très franco-français. **La catégorie prévue au L.1121-1 3° existe toujours mais il s'agit des « recherches mentionnées au 3° » qui peuvent porter sur les produits mentionnés au L 5311-1 (sauf des médicaments) où être définies par l'arrêté du 12 avril 2018⁷.**

Nous pouvons donc en conclure que la catégorie de RIPH 3 liées à des médicaments « prescrits ou utilisés de manière habituelle » n'est plus et est désormais intégrée parmi les essais cliniques du règlement européen.

¹ Décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament

² Loi n° 2012-300 du 12 mars 2012 modifiée relative aux recherches impliquant la personne humaine

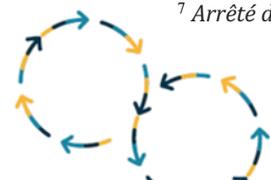
³ Loi n° 2018-892 du 17 octobre 2018 relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes

⁴ CPP : Comité de Protection des Personnes

⁵ RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.

⁶ Article R.1121-1-1 csp.

⁷ Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique



Les articles R.1123-4 et suivants procèdent à la modification de la composition des CPP :

Les CPP pourront recruter **six membres supplémentaires** répartis selon le souhait des CPP entre les deux collèges en sus de la composition minimale ainsi que **deux représentants d'usagers supplémentaires dans le collège II**.

La possibilité est ouverte pour un membre **d'appartenir à plusieurs CPP ou de soutenir un autre CPP de manière occasionnelle**

Nous pouvons nous interroger sur l'objectif de cette disposition : a-t-elle pour objectif de soulager les CPP en maintenant un système basé sur les collaborateurs bénévoles du service public ? Les problèmes de recrutement seront-ils palliés par l'augmentation des indemnités d'étude des dossiers (de plus en plus nombreux et complexes notamment depuis l'entrée en vigueur des trois règlements européens⁸) ?

Dans la même idée, le **quorum pour rendre les avis passe de sept à cinq** comprenant deux membres de chaque collège minimum (un biostatisticien/épidémiologiste et un représentant d'usagers).

La constitution du dossier pour les RIPH (donc hors essais relevant du règlement européen) est rappelée afin de ne pas le confondre avec le dossier d'un essai clinique règlement européen.

L'article R.1123-20 du csp procède à l'exclusion des recherches sur médicaments radiopharmaceutiques des RIPH. Celles-ci relèveraient-elles alors exclusivement du règlement européen ?

Le décret procède ensuite à une harmonisation rédactionnelle des articles notamment en raison de la promulgation de la dernière loi de bioéthique du 2 août 2021.

Il est à noter que l'article R.1123-23 clarifie le délai d'examen de **60 jours** en cas de demande **d'information complémentaire** ou de modification du projet par le CPP. **Le délai supplémentaire est applicable pour toutes les RIPH (et plus uniquement les RIPH1)**.

En revanche, la possibilité pour le **CPP de demander une deuxième fois des informations ou des modifications portant sur la première demande d'information est supprimée**. Par conséquent, le deuxième délai de 12 jours disparaît.

Le cas des **modifications substantielles portant sur les sites d'investigation** ou des investigateurs principaux est **simplifié** : le président du CPP rend l'avis d'après le rapport d'un seul rapporteur.

Et le 7° du R.1123-24 insiste sur le fait que **certains avis peuvent être rendus sans séance** (avis sous réserve, modifications substantielles portant sur les sites investigateurs ou les investigateurs principaux).

L'article R.1123-25 sur les réexamens, bénéficie quant à lui d'un ajout difficilement compréhensible puisque la phrase, ajoutée par l'article 11° du décret, semblait déjà exister. La redite paraît donc étonnante et l'on doit probablement comprendre qu'en cas d'avis défavorable, un membre qui aurait siégé dans le CPP qui a rendu ce même avis défavorable ne peut siéger ensuite dans le CPP qui réexamine le dossier au titre soit d'une nouvelle nomination, soit d'une nomination concomitante.

Enfin l'article R.1123-26 instaure une **prolongation de l'avis favorable de deux ans supplémentaires lorsque la recherche n'a pas débuté dans les deux ans de l'avis rendu**. Cette demande de prorogation doit être **justifiée** par le promoteur.

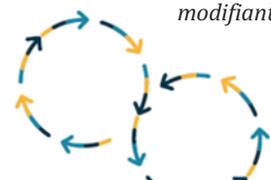
II- Adaptation des modalités d'évaluation aux essais cliniques de médicaments à usage humain relevant du règlement européen.

Le décret ajoute toute une partie réglementaire au code de la santé publique (**R. 1124-2 et suivants**) afin **d'adapter les modalités de tirage au sort des dossiers d'essais cliniques entrant dans le périmètre du règlement européens** (premier dépôt) ou **d'attribution au CPP précédent le cas échéant** (études parentes d'extension, dossier caduc, modifications substantielles etc.)

⁸ RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.

RÈGLEMENT (UE) 2016/679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données).

RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009.



L'article R.1124-6 rappelle la compétence du CPP : uniquement pour l'évaluation de la partie II du dossier déposé pour la demande d'autorisation de l'essai clinique portant sur un médicament à usage humain⁹.

Le décret déroule alors les modalités prévues dans le règlement européen :

- Rappel du délai du règlement européen pour rendre l'avis (**45 jours à compter de la validation**)
- Rappel selon lequel **contrairement à la loi française, le silence du CPP concernant l'évaluation d'un essai clinique règlement européen, vaut acceptation**
- **L'avis défavorable** d'un CPP sur la partie II du protocole d'essai clinique règlement européen doit être **envoyé à la CNRIPH** (et non à l'ANSM comme pour les RIPH)
- Mise en place des « **avis favorables sous réserve** » lorsqu'un CPP demande des informations complémentaires
- Possibilité pour le CPP d'émettre **des observations sur les questions éthiques relatives à la partie 1** dans un **délai de 22 jours** (alors qu'il n'en n'est pas chargé) : ex. risque pour les participants, niveau d'intervention de l'essai et contraintes associées etc.
- Possibilité aussi pour le CPP de transmettre **des observations éthiques concernant la réponse du promoteur à la demande d'information complémentaire par l'autorité compétente** (ces observations doivent alors être transmises **dans les 10 jours** de la réception des réponses)
- **Audition** du promoteur ou du représentant du promoteur à la demande du CPP (comme pour les RIPH) selon des modalités techniques et un délai de notification de 7 jours

Les modalités d'évaluation des modifications substantielles de ces études par les CPP sont elles aussi précisément décrites :

- Elles concernent là encore uniquement **la partie II**, qui doit être effectuée par le CPP **dans les 38 jours** suivant la validation.
- Le silence vaut acceptation par le CPP
- La procédure est simplifiée : **l'évaluation est faite par le Comité restreint** et en cas de modification substantielle **portant sur les sites d'investigation** ou les investigateurs principaux, **la procédure est calée sur les RIPH** (avis émis par le président et un seul rapporteur)
- Et là encore le CPP peut émettre **des observations sur les questions éthiques relatives à la partie 1** dans un **délai de 15 jours** (attention le délai est plus court que pour une soumission initiale).
- Possibilité aussi pour le CPP de **transmettre des observations éthiques concernant la réponse du promoteur à la demande d'information complémentaire par l'autorité compétente** (ces observations doivent alors être transmises dans les 10 jours de la réception des réponses)

Enfin, le décret achève la mise en conformité par les « **demandes de réexamen** » d'**essais cliniques du règlement européen qui bénéficient de la même procédure que les examens d'avis défavorables de RIPH par les CPP** et **l'ouverture vers la « procédure d'examen accélérée »** (en attente d'un arrêté ministériel) en cas de **situation d'urgence ou de menace sanitaire grave** ou dans les **situations apparentées aux demandes d'accès précoces/compassionnels français**. Le tirage au sort est alors supprimé et le CPP est désigné par le Ministre de la santé en fonction de sa disponibilité et de ses compétences mobilisables.

Le décret du 4 mars intègre ainsi dans le code de la santé publique les modalités règlementaires applicables à l'évaluation des essais cliniques de médicaments à usage humains devant coexister avec celles applicables aux recherches portant sur la personne humaine.

La mise en place de ces modalités implique naturellement une plus grande sollicitation des CPP que le décret tente de panser par l'ouverture du recrutement à de nouveaux collaborateurs bénévoles du service public. Il n'est pas sûr que cela suffise et il serait intéressant de conclure que la tâche d'évaluation des recherches en santé humaine implique de telles responsabilités que la mise en place de CPP à demi-bénévoles soutenus par des personnels professionnels offrirait à la France la fluidité dont elle a besoin.

Anne LE LOUARN
Directrice adjointe du CNCR – responsable juridique

⁹ Article 7 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.

