

DIRECTION DE L'ÉVALUATION DE LA PUBLICITE, DES PRODUITS COSMETIQUES ET BIOCIDES
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage
Cellule Vigilance et Réglementation

**MISE EN PLACE ET CONDUITE EN FRANCE
DE RECHERCHES BIOMEDICALES PORTANT SUR DES
PRODUITS COSMETIQUES OU DE TATOUAGE**

-

AVIS AUX PROMOTEURS

TOME 1 – TEXTE

Version 1

avril 2007

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION	8
1. DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE	8
2. PORTEE ET OBJET DE L'AVIS AUX PROMOTEURS.....	8
3. STRUCTURE DE L'AVIS AUX PROMOTEURS.....	9
4. MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS	9
5. DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	9
DEFINITIONS GENERALES.....	10
1. RECHERCHE BIOMEDICALE.....	10
2. ESSAI CLINIQUE NON INTERVENTIONNEL.....	10
3. ESSAI CLINIQUE INTERVENTIONNEL.....	10
4. ESSAI CLINIQUE DE PRODUITS COSMETIQUES OU DE TATOUAGE.....	10
5. LE DEMANDEUR.....	10
6. LE PROMOTEUR	11
7. LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR	11
8. LA PERSONNE OU L'ORGANISME DELEGUE PAR LE PROMOTEUR OU PAR SON REPRESENTANT LEGAL.....	12
I. COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE.....	13
1.1. PREAMBULE	14
1.2. DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE A L'AFSSAPS.....	14
1.2.1. <i>Contenu et présentation du dossier</i>	14
1.2.1.1. Contenu	14
1.2.1.1.1. Les quatre parties du dossier.....	14
1.2.1.1.1.1. Partie 1 : le dossier administratif (DA).....	14
1.2.1.1.1.2. Partie 2 : le dossier sur la recherche biomédicale (DRB) elle-même.....	14
1.2.1.1.1.3. Partie 3 : le ou les dossier(s) technique(s) (DT) relatif(s) aux produits utilisés dans la recherche.....	14
1.2.1.1.1.4. Partie 4 : la copie de l'avis final du CPP.....	14
1.2.1.1.2. Pièces jointes	15
1.2.1.1.2.1. La déclaration relative à la constitution d'une collection d'échantillons biologiques	15
1.2.1.1.2.2. L'accord ou le refus d'inscription de la recherche dans le répertoire des recherches autorisées.	15
1.2.1.1.2.3. La demande d'attestation en vue de l'importation d'un médicament nécessaire à la recherche, après obtention de l'ARB.....	15
1.2.1.2. Langue	16
1.2.1.3. Présentation.....	16
1.2.1.3.1. Supports.....	16
1.2.1.3.2. Nombre d'exemplaires	16
1.2.1.3.3. Ordre de présentation des documents.....	16
1.2.2. <i>Modalités de soumission du dossier</i>	16
1.2.2.1. Qui dépose le dossier ?	16
1.2.2.2. Quand déposer le dossier ?.....	17
1.2.2.2.1. Soumission des dossiers de demande d'ARB des produits cosmétiques ou de tatouage....	17
1.2.2.2.2. Chronologie de dépôt des dossiers à l'Afssaps et au CPP	17
1.2.2.3. Comment déposer le dossier ?.....	17
1.2.2.3.1. Dépôt par voie électronique	17
1.2.2.3.2. Dépôt par courrier postal ou par coursier	17

1.2.3. Instruction du dossier par l'Afssaps.....	17
1.2.3.1. Recevabilité technico-réglementaire de la demande / accusé de réception et de recevabilité....	18
1.2.3.1.1. Organisation.....	18
1.2.3.1.2. Critères de recevabilité.....	18
1.2.3.1.3. Délai d'évaluation de la recevabilité.....	18
1.2.3.1.4. Accusé de réception et notification de la recevabilité technico-réglementaire du dossier	18
1.2.3.2. Evaluation des dossiers par l'Afssaps.....	19
1.2.3.2.1. Organisation.....	19
1.2.3.2.2. Objet de l'évaluation.....	19
1.2.3.2.3. Délais d'évaluation.....	20
1.2.3.2.3.1. Début de l'évaluation.....	20
1.2.3.2.3.1.1. Dossier recevable.....	20
1.2.3.2.3.1.2. Dossier non recevable.....	20
1.2.3.2.3.2. Durée de l'évaluation.....	20
1.2.3.2.3.2.1. Recherches portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage (hors recherches portant sur des produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale ou contenant en tout ou partie des OGM).....	20
1.2.3.2.3.2.2. Cas des recherches soumises à un régime d'autorisation expresse.....	21
1.2.3.2.3.2.2.1. Recherches portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage contenant en tout ou partie des OGM.....	21
Références législatives et réglementaires.....	21
1.2.3.2.3.2.2.2. Recherches portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage contenant des ingrédients d'origine animale.....	21
1.2.3.3. Communication entre l'Afssaps et le demandeur au cours de l'instruction du dossier de demande d'ARB.....	21
1.2.3.3.1. Demandes formulées par l'Afssaps.....	21
1.2.3.3.2. Réponses du demandeur.....	22
1.2.3.3.2.1. Réponse aux demandes d'informations complémentaires ou aux objections motivées à la mise en œuvre de la recherche formulées par l'Afssaps.....	22
1.2.3.3.2.2. Transmission d'un projet de recherche modifié à la demande de l'Afssaps.....	22
1.2.3.4. Retrait de la demande d'autorisation par le demandeur.....	22
1.2.3.5. Nouvelle soumission d'une demande préalablement retirée.....	23
1.2.3.6. Modifications apportées par le demandeur avant le commencement de la recherche.....	23
1.2.3.6.1. Demande de modification déposée avant obtention de l'ARB.....	23
1.2.3.6.2. Demande de modification déposée après obtention de l'ARB mais avant le commencement de la recherche.....	23
1.2.4. Décision de l'Afssaps.....	24
1.2.4.1. Autorisation de recherche biomédicale.....	24
1.2.4.1.1. Autorisation expresse et autorisation implicite.....	24
1.2.4.1.1.1. Recherches soumises à autorisation expresse.....	24
1.2.4.1.1.2. Recherches soumises à autorisation implicite.....	24
1.2.4.1.2. Validité de l'autorisation.....	24
1.2.4.1.2.1. Durée de validité.....	24
1.2.4.1.2.2. Caducité.....	24
1.2.4.1.2.3. Demandes d'information / suspension / interdiction.....	25
1.2.4.1.3. Portée de l'autorisation.....	25
1.2.4.1.3.1. Ce que l'autorisation vise.....	25
1.2.4.1.3.1.1. Mise en œuvre de la recherche.....	25
1.2.4.1.3.1.2. Importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche après l'obtention de l'ARB.....	25
1.2.4.1.3.2. Ce que l'autorisation ne vise pas.....	25
1.2.4.1.3.2.1. Collections d'échantillons biologiques.....	25
1.2.4.1.3.2.2. Autorisation de lieu de recherches biomédicales.....	26
1.2.4.2. Refus d'autorisation de recherche biomédicale et voies de recours.....	26
1.2.4.2.1. Modalités de refus.....	26
1.2.4.2.2. Voies de recours.....	26
1.2.4.2.2.1. Recours gracieux.....	26
1.2.4.2.2.2. Recours contentieux (recours juridictionnel).....	27

1.3. ECHANGES D'INFORMATIONS ENTRE L'AFSSAPS ET LE CPP RELATIVES A LA DEMANDE D'AUTORISATION / D'AVIS CONCERNANT LA RECHERCHE	27
1.3.1. Au cours de la période d'évaluation de la demande	27
1.3.2. A l'issue de la période d'évaluation de la demande	27
1.3.2.1. Eléments transmis par le demandeur	27
1.3.2.2. Eléments transmis par l'Afssaps.....	27
1.3.2.3. Eléments transmis par le CPP	28
1.4. TAXE	28
1.5. DECLARATION DU DEBUT DE LA RECHERCHE.....	28
II. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE	29
2.1. PREAMBULE	30
2.2. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	31
2.2.1. Définition.....	31
2.2.2. Modifications substantielles transmises pour autorisation à l'Afssaps.....	31
2.2.2.1. Contenu du dossier de demande d'autorisation de modification substantielle (AMS)	32
2.2.2.1.1. Contenu	32
2.2.2.1.2. Langue	33
2.2.2.2 Modalités de soumission du dossier à l'Afssaps	33
2.2.2.2.1. Qui dépose le dossier ?	33
2.2.2.2.2. Quand déposer le dossier ?	33
2.2.2.3. Comment déposer le dossier ?	33
2.2.2.3.1. Dépôt par voie électronique	33
2.2.2.3.2. Dépôt par courrier postal ou par coursier	33
2.2.2.4. Instruction par l'Afssaps des dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle	33
2.2.2.4.1. Recevabilité technico-réglementaire et accusé de réception	34
2.2.2.4.2. Evaluation des dossiers par l'Afssaps.....	34
2.2.2.4.2.1. Organisation	34
2.2.2.4.2.2. Objet de l'évaluation technique	34
2.2.2.4.2.3. Délais d'évaluation	34
2.2.2.4.2.3.1. Cas des recherches soumises à un régime d'autorisation implicite.....	34
2.2.2.4.2.3.2. Cas des recherches soumises à un régime d'autorisation expresse	35
2.2.2.4.2.4. Communication entre l'Afssaps et le demandeur au cours de l'instruction du dossier ...	35
2.2.2.4.2.4.1. Demandes formulées par l'Afssaps	35
2.2.2.4.2.4.2. Réponses du demandeur	35
2.2.2.4.3. Décision de l'Afssaps	36
2.2.2.4.3.1. Autorisation de modification substantielle	36
2.2.2.4.3.1.1. Modification substantielle de recherches soumises à autorisation implicite.....	36
2.2.2.4.3.1.2. Modification substantielle de recherches soumises à autorisation expresse	36
2.2.2.4.3.2. Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours.....	36
2.2.2.4.4. Cas particuliers	36
2.2.2.4.4.1. Arrêt temporaire de la recherche.....	36
2.2.2.4.4.2. Reprise de la recherche après arrêt temporaire	37
2.2.2.4.4.3. Modifications consécutives à un fait nouveau / Mesures urgentes de sécurité	37
2.2.2.4.5. Taxe(s) relative(s) aux demandes de modifications substantielles	37
2.2.3. Modifications substantielles transmises pour information à l'Afssaps	37
2.3. AUTRES MODIFICATIONS	38
2.3.1. Modifications apportées à l'initiative du promoteur	38
2.3.1.1. Modifications non substantielles	38
2.3.1.2. Modifications apportées avant le début de la recherche	38
2.3.2. Modifications apportées à la demande de l'Afssaps	38
2.3.2.1. Modifications demandées par l'Afssaps pendant la période d'évaluation de la demande d'ARB	38
2.3.2.2. Modifications après délivrance de l'ARB	38

III. VIGILANCE.....	39
3.1. INTRODUCTION.....	40
3.2. CHAMP D'APPLICATION.....	40
3.3. DEFINITIONS.....	40
3.4. RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR.....	40
3.5. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR.....	40
3.5.1. <i>Remarques générales</i>	40
3.5.2. <i>Recueil et évaluation des événements indésirables</i>	41
3.5.2.1. Evaluation de la gravité.....	41
3.5.2.2. Evaluation du lien de causalité.....	41
3.5.2.3. Protection des données des personnes se prêtant à la recherche.....	41
3.5.3. <i>Déclaration des données de sécurité</i>	41
3.5.3.1. Modalités de déclarations.....	41
3.5.3.1.1. Que faut-il déclarer immédiatement à l'Afssaps ?.....	41
3.5.3.1.1.1. Les suspicions d'effets indésirables graves (EIG).....	41
3.5.3.1.1.2. Les suspicions d'autres effets indésirables.....	42
3.5.3.1.1.3. Les faits nouveaux.....	42
3.5.3.1.2. Que ne faut-il pas déclarer de façon immédiate ?.....	42
3.5.3.1.3. Qui doit déclarer et à qui ?.....	42
3.5.3.1.4. Gestion des suspicions d'EIG associés à un comparateur ou à un placebo.....	42
3.5.3.1.5. Quand déclarer ?.....	42
3.5.3.1.5.1. Suspensions d'effets indésirables graves (EIG).....	42
3.5.3.1.5.2. Suspensions d'autres effets indésirables.....	43
3.5.3.1.5.3. Fait nouveau.....	43
3.5.3.1.6. Comment déclarer ?.....	43
3.5.3.1.6.1. Critères minimum pour la déclaration immédiate initiale d'une suspicion d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité.....	43
3.5.3.1.6.2. Rapports de suivi de suspicions d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité.....	43
3.5.3.1.6.3. Format des déclarations de suspicion d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité.....	43
3.5.3.1.6.4. Format des déclarations des faits nouveaux.....	44
3.5.3.1.6.5. Déclaration au CPP.....	44
3.5.3.1.7. Identification des suspicions d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité et gestion des rapports de suivi et des doublons.....	45
3.5.3.1.8. Gestion des suspicions d'effets/événements indésirables dans les recherches en insu.....	45
3.5.3.2. Rapports annuels de sécurité.....	45
3.5.3.2.1. Introduction.....	45
3.5.3.2.2. Contenu du rapport annuel de sécurité de la recherche concernée.....	46
3.5.3.2.2.1. Cas général.....	46
3.5.3.2.2.2. Cas particuliers.....	47
3.5.3.2.3. Délai de transmission du rapport annuel de sécurité.....	48
3.5.4. <i>Comment informer les investigateurs ?</i>	48
3.5.5. <i>Déclaration des données de sécurité après la fin de la recherche dans la Communauté européenne</i>	48
3.6. ROLE DE L'AFSSAPS.....	49
3.7. ROLE DU CPP.....	49

IV. FIN DE RECHERCHE	50
4.1. DEFINITION DE LA FIN DE LA RECHERCHE	51
4.2. QUAND DECLARER LA FIN DE RECHERCHE ?	51
4.2.1. <i>En cas de fin de recherche à son terme prévu</i>	51
4.2.2. <i>En cas de fin anticipée de la recherche</i>	51
4.3. COMMENT DECLARER LA FIN DE RECHERCHE ?.....	52
4.3.1. <i>Contenu du dossier de déclaration de fin de recherche.</i>	52
4.3.2. <i>Modalités de soumission du dossier de déclaration de fin de recherche</i>	52
4.4. CAS PARTICULIER : ARRET D'UNE RECHERCHE DEBUTEE DANS UN PAYS AUTRE QUE LA FRANCE ET DONT LA DEMANDE D'ARB EST EN COURS D'INSTRUCTION AUPRES DE L'AFSSAPS ..	52
V. RESULTATS DE LA RECHERCHE.....	53
5.1. RESULTATS DE LA RECHERCHE : RAPPORT FINAL ET RESUME DU RAPPORT FINAL.....	54
5.1.1. <i>Rapport final</i>	54
5.1.2. <i>Résumé du rapport final</i>	54
5.2. MODALITES DE TRANSMISSION DU RESUME DU RAPPORT FINAL (RESUME DES RESULTATS DE LA RECHERCHE) A L'AFSSAPS	54
5.2.1. <i>Quand ?</i>	54
5.2.2. <i>Comment ?</i>	54
5.2.2.1. <i>Contenu du résumé</i>	54
5.2.2.2. <i>Modalités de soumission du résumé</i>	55
VI. REPERTOIRE DES RECHERCHES BIOMEDICALES AUTORISEES.....	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ARB	Autorisation de recherche biomédicale
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMS	Autorisation de modification substantielle
CEB	Collection d'échantillons biologiques
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
DA	Dossier administratif
DEDIM	Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
DEMEB	Direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques
DEPPCB	Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et de tatouage
DRB	Dossier sur la recherche biomédicale
DT	Dossier technique
DPCE	Dossier du produit cosmétique expérimental
DPTE	Dossier du produit de tatouage expérimental
EI	Effet indésirable
EIG	Effet indésirable grave
JORF	Journal officiel de la République française
JOCE	Journal officiel de la Communauté européenne
OGM	Organisme génétiquement modifié
PCE	Produit cosmétique expérimenté
PTE	Produit de tatouage expérimenté
RAS	Rapport annuel de sécurité

INTRODUCTION

1. DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE

La mise en œuvre des essais cliniques est encadrée en France depuis 1988 par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (dite loi "Huriet - Sérusclat") et son décret d'application.

Ce dispositif législatif et réglementaire a été modifié par la transposition en droit français de la Directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Lors de cette transposition, des nouvelles dispositions ont visé à uniformiser le niveau de protection des personnes quel que soit le produit de santé qui fait l'objet de la recherche biomédicale (RBM). La réglementation des RBM portant sur un produit cosmétique ou de tatouage a donc été modifiée.

Les nouvelles dispositions issues de cette transposition ont été introduites par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant.

L'ensemble de ces textes est entré en vigueur le 27 août 2006.

Ces textes législatifs et réglementaires sont disponibles sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à l'adresse suivante : www.afssaps.sante.fr (dans la colonne de droite « Liens directs » de la page d'accueil du site, sélectionner la rubrique « Essais cliniques » puis « Essais cliniques portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage »).

Des informations générales relatives aux recherches biomédicales sont également disponibles sur le site internet du Ministère de la Santé et des Solidarités (www.sante.gouv.fr).

2. PORTEE ET OBJET DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

Cet avis aux promoteurs vise uniquement les recherches biomédicales interventionnelles portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage (cf. §2 de la partie "Définitions générales" de cet avis aux promoteurs), y compris les produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale ou comportant en tout ou partie des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Il a pour objectif de faciliter la lecture du nouveau dispositif législatif et réglementaire applicable à ces recherches en France et de préciser, sur un plan pratique, les attentes de l'Afssaps dans ce contexte.

Il s'adresse aux promoteurs d'essais cliniques, aux sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs, aux demandeurs, ainsi qu'à toutes personnes ou organismes susceptibles d'être concernés par ce dispositif.

Il ne concerne donc pas :

- les essais portant sur les autres produits relevant de la compétence de l'Afssaps, tels que définis à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique (CSP) (ex : médicaments à usage humain, dispositifs médicaux) ;
- les essais relevant de la compétence de la Direction Générale de la Santé (DGS) (essais ne portant pas sur des produits de santé, tels que notamment les essais en physiologie, physiopathologie, science du comportement, génétique) ;
- les essais non interventionnels (cf. §1 de la partie "Définitions générales" de cet avis aux promoteurs), ceux-ci n'entrant pas dans le champ d'application de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 ;
- les essais visant à évaluer les soins courants, tels que définis au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP.

Cet avis aux promoteurs n'a pas pour vocation d'aborder de manière exhaustive les aspects du nouveau dispositif relatifs aux comités de protection des personnes (CPP) ou leurs attentes sur un plan pratique.

3. STRUCTURE DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

L'avis aux promoteurs s'articule autour de deux parties :

- Partie 1 – Texte

La Partie 1 résume, fait référence et explicite les dispositions législatives et réglementaires françaises applicables aux essais cliniques portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage, ainsi que les attentes de l'Afssaps.

- Partie 2 – Annexes

La partie 2 se compose : des formulaires et des modèles dont le format est établi au niveau français. Ces formulaires sont établis au format « Word » pour pouvoir être directement exploitables afin d'optimiser la soumission électronique des demandes d'ARB ;

L'avis aux promoteurs, disponible sur le site internet de l'Afssaps, peut être imprimé ou être consulté sur écran.

4. MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

L'avis aux promoteurs sera régulièrement actualisé afin de prendre en compte, notamment, les demandes de clarification qui pourraient être formulées, ainsi que les questions les plus fréquemment posées.

Afin d'être tenu informé des mises à jour de l'avis aux promoteurs, il est possible de s'inscrire à la liste de diffusion de l'Afssaps. L'inscription à cette liste se fait à partir du site Internet de l'Afssaps à l'adresse suivante : www.afssaps.sante.fr (onglet "Liste de diffusion").

Cette liste de diffusion donne accès à toutes les nouvelles informations diffusées par l'Afssaps, incluant celles relatives aux essais cliniques.

Ainsi, à l'occasion de la mise en ligne de toute nouvelle information sur le site Internet de l'Afssaps, un courriel indiquant la nature du nouveau document mis en ligne, ainsi qu'un lien hypertexte vers ce dernier, est adressé à la personne inscrite à la liste de diffusion.

Les personnes inscrites à cette liste peuvent annuler leur inscription à tout moment.

5. DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Il est possible de solliciter des informations complémentaires concernant cet avis aux demandeurs ou concernant la réglementation applicable aux essais cliniques portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage , en envoyant un message électronique à l'adresse suivante : aec.cos@afssaps.sante.fr .

DEFINITIONS GENERALES

1. RECHERCHE BIOMEDICALE

Références législatives et réglementaires

Article L. 1121-1

L'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) définit les recherches biomédicales comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales ».

2. ESSAI CLINIQUE NON INTERVENTIONNEL

Références législatives et réglementaires

Article L. 1121-1, 1°
Article R. 1121-2

Les dispositions législatives et réglementaires encadrant les recherches biomédicales, telles qu'issues de la loi n°2004-806 du 9 août 2006 et de ses textes d'application, ne s'appliquent pas "aux recherches 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" (essais cliniques non interventionnels) ».

Les essais cliniques non interventionnels portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage peuvent être définis comme toute étude menée chez des volontaires sains, à l'aide de méthodes d'investigations à risque négligeable et dont la sécurité d'emploi est établie, lorsqu'ils sont appliqués dans des conditions normales d'emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions.

3. ESSAI CLINIQUE INTERVENTIONNEL

Le champ d'application des dispositions de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 se limite aux essais dits « interventionnels ».

L'essai clinique interventionnel se définit par rapport à l'essai clinique non interventionnel.

4. ESSAI CLINIQUE DE PRODUITS COSMETIQUES OU DE TATOUAGE

Références législatives et réglementaires

Articles L. 5131-1 et L. 513-10-1

Les essais cliniques de produits cosmétiques ou de tatouage sont ceux qui portent sur les produits cosmétiques définis à l'article L. 5131-1 et sur les produits de tatouage définis à l'article L. 513-10-1.

5. LE DEMANDEUR

On entend ici par demandeur la personne ou l'organisme qui est notamment chargé du dépôt de la demande d'ARB ou de modification substantielle auprès de l'Afssaps ou de la demande d'avis auprès du CPP. Il peut s'agir :

- du promoteur ;
- ou du représentant légal du promoteur ;
- ou de la personne ou organisme délégué par le promoteur ou par son représentant légal pour soumettre la demande (ex : société prestataire).

6. LE PROMOTEUR

Références législatives et réglementaires

Article L. 1121-1

Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion, et qui vérifie que son financement est prévu.

Lorsque plusieurs personnes physiques ou morales prennent l'initiative d'une même recherche, elles désignent un promoteur unique afin d'assumer la responsabilité du déroulement de la recherche.

Un promoteur peut être qualifié de "commercial" ou "non commercial", pour un projet de recherche donné, selon la finalité de ce projet de recherche (cf. ci-dessous).

6.1. Définition du promoteur "commercial"

On entend par promoteur "commercial" toute personne physique ou morale prenant l'initiative d'une recherche biomédicale donnée qui s'inscrit, au moment de la soumission de la demande d'ARB, dans le cadre de développement d'un produit cosmétique ou de tatouage en vue de sa mise sur le marché.

Cette définition s'applique également au promoteur d'un essai interventionnel portant sur un produit cosmétique ou de tatouage déjà commercialisé, à partir du moment où ce promoteur est également le responsable de la mise sur le marché du produit expérimenté.

6.2. Définition du promoteur "non commercial"

On entend par promoteur "non commercial" tout promoteur d'un essai clinique dont la mise en œuvre, au moment de la soumission de la demande d'ARB, n'est pas liée à sa mise sur le marché.

Il s'agit d'un organisme ou d'une personne ne poursuivant pas un but lucratif. En France, il peut s'agir d'un organisme public de recherche, d'une université, d'un établissement public de santé ou d'un établissement de santé privé participant au service public hospitalier, d'un établissement public ou toute autre personne physique ou morale ne poursuivant pas un but lucratif¹. Dans ce cas, on parle de "promoteur institutionnel" ou "académique".

Le propriétaire des données de l'essai clinique est cet organisme ;

Il n'y a pas, au moment de la demande d'ARB, d'engagement entre le promoteur et un tiers l'autorisant à utiliser ces données en vue de la commercialisation du produit sur lequel porte la recherche.

Il est à noter qu'un promoteur habituellement qualifié d'"institutionnel" peut, dans certains cas, être qualifié de promoteur "commercial" pour un essai clinique donné, si, dans le cadre de cet essai, ce promoteur poursuit pour son compte ou pour celui d'un tiers un objectif présenté au § 6.1.

7. LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR

Références législatives et réglementaires

Article L. 1121-1

Le promoteur peut être établi en dehors de la France.

Dans ce cas :

- ♦ Si le promoteur est établi en dehors de la Communauté européenne, il doit désigner un représentant légal.

Ce représentant légal doit être établi dans la Communauté Européenne (ex : filiale européenne d'un laboratoire dont la maison mère est établie en dehors de la Communauté Européenne) et doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises.

Le représentant légal assume alors les responsabilités du promoteur et, notamment, transmet à l'Afssaps le dossier de demande d'ARB pour le compte du promoteur.

¹ Cf. article L. 1123-8, alinéa 8, du CSP

Tout comme le promoteur, le représentant légal peut être une personne physique ou morale. Il peut lui-même déléguer certaines fonctions liées à la recherche, telles que la transmission du dossier de demande d'ARB, à une autre personne ou à un autre organisme qu'il aura désigné, tout en conservant les responsabilités y afférant.

Le représentant légal, qui est distinct du promoteur, ne peut consister en une simple boîte postale.

Si un promoteur, établi en dehors du territoire de la Communauté Européenne, est amené à conduire plusieurs essais sur le territoire européen, ce promoteur, s'il le souhaite, peut désigner un représentant légal différent pour chacun des essais cliniques dont il assume la promotion.

- ♦ Si le promoteur est établi en dehors de la France mais au sein de la Communauté Européenne, il doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises. Il ne peut pas désigner de représentant légal mais peut toutefois déléguer certaines de ses fonctions à une autre personne ou à un autre organisme.

8. LA PERSONNE OU L'ORGANISME DELEGUE PAR LE PROMOTEUR OU PAR SON REPRESENTANT LEGAL

Comme évoqué aux paragraphes ci-dessus, le promoteur ou son représentant légal peuvent déléguer notamment la soumission du dossier de demande d'ARB ou de modification substantielle à une autre personne ou organisme, qui devient dès lors le demandeur.

I. COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE

REFERENCES LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES			
	Titre abrégé	Titre complet	Publication
DROIT FRANCAIS	Loi du 9 août 2004	Loi n°2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique	JORF du 11 août 2004
	Décret du 26 avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1 ^{er} du titre II du livre 1 ^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)	JORF du 27 avril 2006
	Arrêté ARB	Arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.	JORF du 26 août 2006
	Arrêté CPP	Arrêté du 16 août 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.	JORF du 26 août 2006
	Arrêté protocole	Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.	JORF du 26 août 2006
	Arrêté BI	Arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.	JORF du 26 août 2006
	Arrêté taxe	Arrêté du 25 août 2006 fixant le barème et les modalités de recouvrement de la taxe et de la taxe additionnelle prévues à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique.	JORF du 27 août 2006

1.1. PREAMBULE

Références législatives et réglementaires

Articles 1 et 2 de l'arrêté ARB

Préalablement à la mise en place d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage, le demandeur doit :

- obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site internet de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/htm/3/rcb/rcb.htm>) ;
- s'assurer du paiement de la taxe relative aux demandes d'autorisation à l'Afssaps et d'avis à un CPP ;
- transmettre un dossier de demande d'autorisation à l'Afssaps et un dossier de demande d'avis à un CPP.

Dans tous les cas, l'essai ne peut débuter qu'après obtention à la fois de l'autorisation d'essai accordée par l'Afssaps et de l'avis favorable rendu par le CPP.

1.2. DEMANDE D'AUTORISATION DE RECHERCHE BIOMEDICALE A L'AFSSAPS

Le contenu du dossier de demande d'ARB adressé à l'Afssaps, ainsi que les modalités relatives à sa soumission et à son instruction, jusqu'à l'étape de décision d'autorisation ou de refus d'autorisation de la recherche, sont détaillés ci-après.

1.2.1. Contenu et présentation du dossier

1.2.1.1. Contenu

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-30
Arrêté ARB

Le dossier de demande d'ARB comporte 4 parties et des pièces jointes.

1.2.1.1.1. Les quatre parties du dossier

1.2.1.1.1.1. Partie 1 : le dossier administratif (DA).

1.2.1.1.1.2. Partie 2 : le dossier sur la recherche biomédicale (DRB) elle-même.

1.2.1.1.1.3. Partie 3 : le ou les dossier(s) technique(s) (DT) relatif(s) aux produits utilisés dans la recherche.

Le DT présente les données relatives aux produits utilisés dans le cadre de la recherche.

Il doit être versé pour :

- chaque produit cosmétique ou de tatouage expérimental (PCE ou PTE), qu'il s'agisse du produit cosmétique expérimenté ou du produit de tatouage expérimenté, du comparateur ou du placebo ;
- ainsi que, le cas échéant, pour tout autre produit utilisé dans le cadre de la recherche tel que, par exemple, un dispositif médical ou un médicament non expérimental (MNE).

Le DPCE ou le DPTE peut être complet ou simplifié.

1.2.1.1.1.4. Partie 4 : la copie de l'avis final du CPP.

L'avis final du CPP doit être joint au dossier, si cet avis est disponible au moment du dépôt de la demande d'ARB.

Toutefois, si seul un courrier intermédiaire du CPP est disponible au moment du dépôt du dossier de demande d'ARB, il est fortement recommandé d'en transmettre une copie à l'Afssaps.

1.2.1.1.2. Pièces jointes

Les pièces à joindre au dossier de demande d'ARB sont des éléments pris en compte lors de l'examen de la recevabilité du dossier, lorsque ces pièces sont requises. Il s'agit de :

1.2.1.1.2.1. La déclaration relative à la constitution d'une collection d'échantillons biologiques

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-12 et L. 1243-3
Arrêté ARB

On entend par "collection d'échantillons biologiques (CEB) humains" la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements.

Lorsqu'une CEB humains est constituée pour les seuls besoins d'une recherche biomédicale, cette collection doit être déclarée à l'Afssaps et non au ministère de la recherche et ce, suivant le format décrit en annexe (cf. Tome 2 – "Formulaire de déclaration d'une collection d'échantillons biologiques").

Dans ce cas, il convient de rappeler que la constitution de la CEB ne fait pas l'objet d'une autorisation par l'Afssaps mais uniquement d'une déclaration jointe au dossier de demande d'ARB (cf. 1.2.4.1.3.2.1.).

1.2.1.1.2.2. L'accord ou le refus d'inscription de la recherche dans le répertoire des recherches autorisées.

Références législatives et réglementaires

Article L. 1121-15
Article R. 1121-17
Arrêté ARB
Arrêté répertoire

Après publication et entrée en vigueur de l'arrêté fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage, l'Afssaps mettra en place et diffusera ce répertoire.

Les modalités d'inscription d'une recherche dans ce répertoire seront alors détaillées dans le chapitre « Répertoire des recherches biomédicales autorisées » de cet avis aux promoteurs.

Il sera alors impératif que le promoteur joigne à sa demande d'ARB son accord ou son refus (motivé) à l'inscription au répertoire de tout ou partie des informations relatives à la recherche biomédicale qui fait l'objet de la demande.

Il faut noter que l'accord ou le refus d'inscription de la recherche dans le répertoire, formulé par le demandeur, n'est pas un élément pris en compte dans le cadre du processus d'évaluation de la demande d'ARB.

Ainsi, cet accord ou ce refus n'ont pas d'impact sur la décision prise par l'Afssaps d'autoriser ou non une recherche biomédicale. En effet, un éventuel refus d'inscription de la part du demandeur et la gestion de celui-ci ne devra pas retarder la délivrance de l'ARB, le cas échéant. L'ARB et l'inscription au répertoire sont deux processus indépendants, même s'ils sont complémentaires.

1.2.1.1.2.3. La demande d'attestation en vue de l'importation d'un médicament nécessaire à la recherche, après obtention de l'ARB

Références législatives et réglementaires

Arrêté ARB

Si le demandeur de l'ARB souhaite obtenir une attestation lui permettant d'importer, après l'obtention de l'ARB, le ou les médicaments qu'il est prévu d'utiliser lors d'une recherche portant sur un produit cosmétique ou de tatouage, il doit alors joindre au dossier de demande d'ARB le formulaire pré-rempli de demande d'attestation

en vue d'une importation, suivant le format décrit en annexe (cf. Tome 2 – "Demande d'attestation en vue de l'importation de médicaments").

1.2.1.2. Langue

Les éléments suivants du dossier de demande d'autorisation de recherche adressé à l'Afssaps, ou joints à ce dossier, doivent impérativement être rédigés en français. Il s'agit :

- du résumé du protocole,
- le cas échéant, la demande d'attestation en vue d'une importation après l'obtention d'une ARB.

Les autres éléments constitutifs du dossier de demande d'ARB adressé à l'Afssaps peuvent être rédigés en français ou en anglais.

Le non respect de ces consignes constitue un motif de non recevabilité.

1.2.1.3. Présentation

1.2.1.3.1. Supports

Les dossiers de demande d'ARB sont adressés à l'Afssaps sur support :

- électronique (par courriel) ;
- papier : 1 exemplaire obligatoire.

1.2.1.3.2. Nombre d'exemplaires

Le dossier à déposer doit comprendre :

- un exemplaire papier si l'ensemble du dossier est soumis par courriel ;
- un exemplaire papier si une version électronique de l'ensemble du dossier est fournie sur CD-Rom ;
- quatre exemplaires papier, si seul ce format est utilisé.

1.2.1.3.3. Ordre de présentation des documents

Pour une soumission du dossier de demande d'ARB par voie électronique, il est fortement recommandé de présenter chacune des pièces du dossier dans des fichiers distincts selon l'arborescence suivante :

- dossier administratif ;
- dossier sur la recherche ;
- dossier technique relatif au(x) produit(s) ;
- avis CPP.

Chaque fichier contiendra un sous fichier par document demandé. Par exemple, dans le fichier « dossier administratif », un sous-fichier sera relatif au courrier de demande d'autorisation, puis un second pour le formulaire de demande d'autorisation, etc...

Pour une soumission du dossier de demande d'ARB par papier, il est recommandé de :

- présenter les documents dans des classeurs, chaque classeur devant comporter un seul exemplaire du dossier soumis ;
- séparer et identifier les différentes parties du dossier par des intercalaires ;
- prévoir une table des matières listant les différentes parties constitutives du dossier.

Le respect de ces formats de présentation permet d'optimiser la gestion du dossier par l'Afssaps, et de garantir l'examen de sa recevabilité dans le délai prévu par cet avis aux promoteurs.

1.2.2. MODALITES DE SOUMISSION DU DOSSIER

1.2.2.1. Qui dépose le dossier ?

Références législatives et réglementaires

Articles L. 1121-1 et L. 1123-8
Arrêté ARB

C'est le demandeur qui dépose à l'Afssaps le dossier de demande d'ARB (cf. § 6 de la partie « définitions générales » de cet avis aux promoteurs)

1.2.2.2. Quand déposer le dossier ?

Références législatives et réglementaires

Article L. 1121-4

1.2.2.2.1. Soumission des dossiers de demande d'ARB des produits cosmétiques ou de tatouage

Les dossiers sont déposés les jours ouvrés.

Il est fortement recommandé aux promoteurs de déposer les dossiers de demande d'ARB des produits cosmétiques ou de tatouage les lundis et vendredis, à la cellule « Vigilance et réglementation », modalité nécessaire pour en optimiser l'instruction par l'Afssaps et de lui permettre ainsi de mener une évaluation technique dans des délais plus courts que ceux qui lui sont impartis.

1.2.2.2.2. Chronologie de dépôt des dossiers à l'Afssaps et au CPP

Le demandeur a la liberté de déposer le dossier à l'Afssaps :

- avant la demande d'avis au CPP ;
- parallèlement à la demande d'avis au CPP ;
- ou après avoir obtenu l'avis du CPP.

1.2.2.3. Comment déposer le dossier ?

Références législatives et réglementaires

Arrêté ARB

1.2.2.3.1. Dépôt par voie électronique

Il est fortement recommandé de transmettre le dossier de demande d'ARB à l'Afssaps par voie électronique, à l'adresse suivante : aec.cos@afssaps.sante.fr en précisant dans le champ « objet » du courriel la mention suivante : « demande d'autorisation de recherche biomédicale », ainsi que le numéro d'enregistrement de la recherche. Dans ce cas, un seul exemplaire papier est à envoyer par courrier postal ou coursier à l'adresse indiquée en 1.2.2.3.2.

1.2.2.3.2. Dépôt par courrier postal ou par coursier

Il est possible, mais non recommandé, de transmettre le dossier de demande d'ARB par courrier postal ou par coursier, à l'adresse suivante :

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)
Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides (DEPPCB)
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage
Cellule Vigilance et Réglementation
143/147, boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS Cedex

1.2.3. INSTRUCTION DU DOSSIER PAR L'AFSSAPS

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-32

Arrêté ARB

L'évaluation du dossier par l'Afssaps comporte :

- l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire) ;
- son évaluation technique.

Les étapes d'examen de la recevabilité technico-réglementaire et d'évaluation technique sont initiées simultanément au jour désigné J1, correspondant à la date de réception d'un dossier, réputé complet, à l'Afssaps.

1.2.3.1. Recevabilité technico-réglementaire de la demande / accusé de réception et de recevabilité

1.2.3.1.1. Organisation

L'évaluation de la recevabilité des dossiers par l'Afssaps repose sur une structure de gestion des dossiers de demande d'ARB composée d'évaluateurs. Ces derniers sont responsables de l'examen de la recevabilité des dossiers, de leur évaluation technico-réglementaire, ainsi que de la coordination administrative de l'évaluation scientifique et du suivi de ces dossiers.

Cette structure est placée au sein de la cellule « Vigilance et Réglementation » de la DEPPCB.

1.2.3.1.2. Critères de recevabilité

Dans le cadre de l'évaluation de la recevabilité d'un dossier, les points suivants sont examinés :

- l'adéquation des pièces fournies nécessaires à l'évaluation scientifique avec le type de produit (ex : documentation relative à un OGM s'il s'agit d'un OGM) ;
- l'adéquation entre des pièces versées et les exigences législatives et réglementaires ;
- la présence des pièces administratives requises (cf. § 1.2.1.1.) ;
- le nombre d'exemplaires reçus dans le cas d'une transmission par courrier postal ;
- le respect des consignes relatives à la langue à utiliser (cf. § 1.2.1.2.).

1.2.3.1.3. Délai d'évaluation de la recevabilité

La recevabilité d'un dossier est examinée dans les 5 jours ouverts qui suivent le J1 (jour de réception du dossier, cf. § 1.2.3.).

Le délai d'examen de la recevabilité est inclus dans le délai d'évaluation imparti à l'Afssaps.

1.2.3.1.4. Accusé de réception et notification de la recevabilité technico-réglementaire du dossier

L'Afssaps accuse réception de toute demande d'ARB qui lui est adressée.

A cet effet, l'Afssaps adresse un courrier au demandeur par lequel elle lui précise également si la demande est recevable ou non.

Si la demande s'avère recevable, ce courrier confirme que la date de début d'évaluation du dossier correspond bien au J1 (défini plus haut au § 1.2.3.) et précise la date à laquelle, à défaut d'une réponse positive ou négative de l'Afssaps, la recherche est réputée autorisée (sauf cas particuliers des recherches soumises à autorisation expresse, cf. § 1.2.4.1.1.1.).

Le courrier de demande d'ARB, dont la structure est présentée dans le Tome 2 – "Courrier de demande d'ARB", a été formaté de façon à servir également de courrier d'accusé de réception et de recevabilité.

Attention :

Il est important de noter que :

- les avis de réception émis par les services postaux ;
- les avis de réception délivrés à des coursiers par l'accueil de l'Afssaps ;
- les notifications de réception de courriels, générées automatiquement par les messageries électroniques, ne font pas office d'accusé de réception et de recevabilité de la demande d'ARB au sens des articles R. 1123-32 du code de la santé publique et 19 de la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations.

1.2.3.2. Evaluation des dossiers par l'Afssaps

1.2.3.2.1. Organisation

L'évaluation technique des dossiers repose sur :

- une évaluation interne qui s'appuie sur :
 - 1- des évaluateurs dédiés de la DEPPCB au sein de la cellule « Vigilance et Réglementation » et de la cellule « Veille et risques toxicologiques » ;
 - 2- des évaluateurs dédiés au sein d'autres directions de l'Afssaps (ex : DEMEB, DEDIM) ;
- une évaluation externe éventuelle qui s'appuie sur :
 - 1- des rapporteurs externes ;
 - 2- la saisine du groupe d'experts sur les recherches biomédicales relatives aux produits cosmétiques et à l'évaluation de la sécurité des produits solaires placé auprès du Directeur Général de l'Afssaps dans le cas, notamment, de problèmes soulevés nécessitant une discussion multidisciplinaire, pour les recherches sur les produits cosmétiques ou de tatouage.

Le recours à l'expertise externe et la saisine de ce groupe n'est pas systématique.

1.2.3.2.2. Objet de l'évaluation

L'évaluation technique menée par l'Afssaps porte sur :

- la sécurité et la qualité des produits cosmétiques ou de tatouage utilisés au cours de la recherche ;
- les données non cliniques ;
- les données cliniques ;
- le protocole de la recherche.

L'évaluation vise à s'assurer de la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à la recherche, au vu, notamment :

- des données documentant la qualité du (ou des) produit(s) cosmétique(s) ou de tatouage et sa (leur) sécurité d'emploi (données non cliniques et cliniques), au vu des données documentant la qualité et la sécurité d'emploi des autres produits utilisés ;
- des conditions d'utilisation des produits utilisés (produit(s) cosmétique(s) ou de tatouage et autre(s)) dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de la recherche biomédicale ;
- des modalités prévues pour le suivi des personnes.

Ainsi l'évaluation du protocole, tenant compte des données disponibles sur le(s) produit(s) cosmétique(s) ou de tatouage utilisé(s), porte principalement sur la fréquence d'application du ou des produits, les critères d'inclusion et de non inclusion, les modalités de surveillance des personnes, les critères d'arrêt d'application du ou des produits, ainsi que les critères d'arrêt de la recherche, qu'il s'agisse du produit cosmétique ou de tatouage expérimenté ou du produit cosmétique ou de tatouage comparateur. L'évaluation porte également sur les modalités de déclaration des suspicions d'effets indésirables graves ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité.

Les modalités de l'évaluation menée par l'Afssaps dépendent de la nature du PCE/PTE soumis. Elle porte sur la recherche biomédicale concernée et, dans ce cadre, sur les points de sécurité. Elle peut se fonder sur l'expérience issue de l'évaluation de recherches biomédicales similaires ou de produits cosmétiques ou de tatouage expérimentaux du même type par exemple.

L'Afssaps peut également, dans certains cas, être amenée à exprimer des commentaires. Le promoteur/demandeur est libre d'en tenir compte pour la recherche biomédicale concernée, mais il devra en tenir compte impérativement lors de la soumission ultérieure d'autres demandes d'autorisations de recherche biomédicale.

1.2.3.2.3. Délais d'évaluation

1.2.3.2.3.1. Début de l'évaluation

1.2.3.2.3.1.1. Dossier recevable

L'évaluation technique débutée à compter du J1 se poursuit si le dossier est recevable. Le délai d'évaluation imparti à l'Afssaps couvre donc la période d'évaluation de la recevabilité du dossier, ainsi que celle de son évaluation technique.

Pour les dossiers initialement jugés non recevables, et qui sont resoumis ou complétés, le début de l'évaluation correspondra au J1 de la nouvelle soumission d'un dossier complet.

1.2.3.2.3.1.2. Dossier non recevable

Si le dossier n'est pas recevable, le demandeur est informé des motifs de non-recevabilité et est invité à transmettre les pièces manquantes, telles qu'identifiées dans le courrier d'accusé de réception et de recevabilité de l'Afssaps.

Lors de la transmission des pièces manquantes, le demandeur devra préciser la référence attribuée à ce dossier par l'Afssaps, ainsi que le numéro d'enregistrement de la recherche biomédicale.

Dans l'attente de la transmission des documents manquants, l'évaluation technique est stoppée.

La procédure d'évaluation du dossier complété par le demandeur débutera à un nouveau J1 correspondant à la date de réception du dossier réputé complet.

Un courrier sera adressé au demandeur pour l'informer de la recevabilité ou non du dossier complété.

1.2.3.2.3.2. Durée de l'évaluation

Attention : Le décompte des jours se fait en jours calendaires, et inclut donc aussi bien les jours ouvrés que les jours chômés (samedi, dimanche et jours fériés).

Ainsi, par exemple, si le J1 d'un dossier de demande d'ARB soumis à un délai d'évaluation maximal de 60 jours correspond au lundi 4 septembre 2006, le délai d'évaluation prendra fin le jeudi 2 novembre 2006.

1.2.3.2.3.2.1. Recherches portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage (hors recherches portant sur des produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale ou contenant en tout ou partie des OGM)

Pour les recherches biomédicales soumises à un régime d'autorisation implicite, le délai d'instruction d'une demande d'ARB ne peut excéder 60 jours (période de recevabilité technico-réglementaire incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet (= J1).

Cependant, l'Afssaps a toute latitude pour notifier au demandeur sa décision avant l'expiration de ce délai de 60 jours. Ainsi, à titre indicatif, et sur la base de l'expérience de la phase pilote proposée par l'Afssaps avant l'entrée en vigueur du nouveau dispositif législatif décrit ici, l'instruction de la demande devrait être menée selon la chronologie suivante :

- les conclusions de la première évaluation devraient pouvoir être apportées au demandeur vers J30, ce d'autant que le promoteur aura déposé son dossier aux dates fixées (cf. § 1.2.2.2.1.) ;
- en cas de demande d'informations complémentaires, une réponse du demandeur est requise dans un délai fixé à 10 jours par l'Afssaps, à compter de l'accusé de réception de la demande pour la réponse du promoteur ;
- et, dans ce cas, la décision finale de l'Afssaps interviendrait au plus tard à J60.

Ainsi, pour une demande d'ARB déposée en respectant les modalités prévues au § 1.2.2., et notamment les jours recommandés de dépôt, bien documentée, complète et qui n'a donné lieu à aucune question bloquante, la décision finale de l'Afssaps pourrait être formulée en 30 jours, sans attendre les 60 jours réglementaires, surtout si elle a été déposée aux jours fixés. Cette décision positive serait alors notifiée par courrier au demandeur.

Il peut arriver que le demandeur n'ait pas la possibilité d'apporter, dans les délais impartis, les éléments de réponse aux questions et demandes éventuellement formulées par l'Afssaps. Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de transmettre les éléments requis dans les délais fixés par l'Afssaps, il a alors la faculté de retirer sa demande et de la soumettre à nouveau ultérieurement lorsque les éléments demandés seront disponibles (cf. § 1.2.3.4. et 1.2.3.5.).

1.2.3.2.3.2.2. Cas des recherches soumises à un régime d'autorisation expresse

1.2.3.2.3.2.2.1. Recherches portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage contenant en tout ou partie des OGM

Références législatives et réglementaires

Article R. 1125-3

Ces recherches sont soumises à autorisation expresse. Le délai d'instruction de telles demandes d'autorisation est porté à 90 jours (période de recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet (=J1).

Si l'Afssaps a des objections motivées à la mise en œuvre de la recherche, l'Afssaps les notifie au demandeur, dans les 60 jours à compter de la date de réception du dossier complet. Elle fixe alors un délai au demandeur pour lui adresser son projet modifié. Sans réponse du demandeur dans le délai imparti, la demande d'ARB est réputée rejetée.

Si l'Afssaps estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires, le délai initial de 90 jours peut être porté à 180 jours et le promoteur en est informé.

1.2.3.2.3.2.2.2. Recherches portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage contenant des ingrédients d'origine animale

Références législatives et réglementaires

Articles R. 1125-7, R. 1125-10 et R. 1125-11

Les recherches visées ici sont celles mentionnées au 6° de l'article R. 1125-7 du CSP, à savoir les recherches portant sur les produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale dont la liste est fixée par arrêté (arrêté du 16 août 2006 fixant la liste des ingrédients d'origine animale contenus dans les produits cosmétiques sur lesquels porte une recherche biomédicale faisant l'objet d'une autorisation expresse).

Le délai d'instruction de telles demandes d'autorisation est porté à 60 jours (période de recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet.

L'Afssaps doit notifier au demandeur, dans les 30 jours à compter de la date de réception du dossier complet, ses éventuelles objections motivées à la mise en œuvre de la recherche.

1.2.3.3. Communication entre l'Afssaps et le demandeur au cours de l'instruction du dossier de demande d'ARB

1.2.3.3.1. Demandes formulées par l'Afssaps

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-8
Article R. 1123-32

L'Afssaps peut :

- requérir auprès du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'autorisation ;
- requérir que des modifications soient apportées au protocole de recherche ;
- notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la recherche.

L'Afssaps fixe alors un délai au demandeur pour adresser les informations complémentaires demandées, son projet modifié (cf. § 1.2.3.3.2.), ou son argumentaire.

Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'Afssaps pour se prononcer sur la demande d'autorisation.

1.2.3.3.2. Réponses du demandeur

Les réponses sont déposées les jours ouvrés.

Le demandeur a la faculté d'apporter des éléments de réponse de façon séparée pour chaque domaine d'évaluation (caractéristiques physico-chimiques, données pré-cliniques, données cliniques, ...), en des temps distincts, sous réserve de respecter le délai maximal de réponse fixé par l'Afssaps.

Si le demandeur ne produit pas l'ensemble des éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps, il peut retirer sa demande (cf. § 1.2.3.4. et 1.2.3.5.).

Il est important de noter qu'en cas de demande d'informations complémentaires par l'Afssaps, le délai imparti au demandeur pour fournir ces informations court à compter de la date de réception par le demandeur du courrier de l'Afssaps.

1.2.3.3.2.1. Réponse aux demandes d'informations complémentaires ou aux objections motivées à la mise en œuvre de la recherche formulées par l'Afssaps

Les modalités de soumission des réponses du demandeur sont identiques à celles décrites au § 1.2.2.3., en précisant le cas échéant en objet du courrier ou du courriel, le numéro d'enregistrement de la recherche et la mention « réponse à votre demande d'informations complémentaires ou aux objections ».

1.2.3.3.2.2. Transmission d'un projet de recherche modifié à la demande de l'Afssaps

Le projet modifié à la demande de l'Afssaps doit lui être transmis par courriel, sans format imposé, ou par courrier, selon les modalités décrites au § 1.2.2.3, en précisant en objet le numéro d'enregistrement de la recherche et la mention « projet modifié suite à la demande de l'Afssaps ».

Attention :

1. Il est important de noter ici que dans la mesure où la modification du projet initial de recherche est introduite à l'initiative de l'Afssaps (et non pas à l'initiative du demandeur), le formulaire de demande de modification substantielle (cf. Tome 2 - "Formulaire de demande de modification substantielle") ne doit en aucun cas être utilisé par le demandeur pour transmettre le projet de recherche modifié, celui-ci pouvant être transmis par courriel, sans format imposé, ou par courrier.

En effet, l'usage de ce formulaire est réservé à la soumission de modifications substantielles dont le demandeur a l'initiative, après obtention de l'ARB.

2. Une modification du projet de recherche introduite à l'initiative de l'Afssaps au cours de la phase d'évaluation de la demande d'ARB ne doit pas être transmise pour demande d'avis auprès du CPP concerné, mais pour information uniquement (cf. § 1.3.1.).

1.2.3.4. Retrait de la demande d'autorisation par le demandeur

Au cours de l'évaluation de son dossier de demande d'ARB par l'Afssaps, le demandeur a la faculté de retirer sa demande lorsque, à titre d'exemple, il se trouve dans l'impossibilité de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps, en cas d'arrêt temporaire d'une recherche qui aurait déjà débuté dans un autre pays et dont la demande d'ARB serait en cours d'instruction auprès de l'Afssaps, ou en cas de non mise en place de la recherche en France.

Il en informe alors l'Afssaps dès que possible, selon les modalités décrites au § 1.2.2.3., en précisant les motifs de ce retrait.

1.2.3.5. Nouvelle soumission d'une demande préalablement retirée

Suite à un retrait de demande d'ARB, le demandeur peut soumettre à nouveau celle-ci ultérieurement. Il utilise alors le même numéro d'enregistrement que celui initialement attribué pour la recherche, complété par une lettre (A en cas d'une 1^{ère} re-soumission, B en cas d'une 2^{ème} re-soumission et ainsi de suite).

A noter que le retrait d'une demande d'autorisation auprès de l'Afssaps n'implique pas le retrait de la demande d'avis déposée auprès d'un CPP.

1.2.3.6. Modifications apportées par le demandeur avant le commencement de la recherche

L'article L. 1123-9 du CSP précise "qu'après le commencement de la recherche [correspondant à la date d'inclusion de la première personne en France, à savoir la date de signature du formulaire de recueil de consentement], toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente".

Les modalités relatives au dépôt de ces demandes de modifications substantielles, ainsi qu'à leur gestion par l'Afssaps sont détaillées dans la partie II (modifications substantielles) de cet avis aux promoteurs.

Il découle de ce qui précède qu'avant le début de la recherche, et notamment pendant la période d'instruction de la demande d'ARB, aucune demande d'autorisation de modification substantielle ne peut être déposée.

Cependant des demandes de modifications du dossier initial (prises à l'initiative du demandeur), pertinentes pour l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche et portant sur des éléments « substantiels » en terme de sécurité, peuvent faire suite notamment à l'observation de faits nouveaux ou d'effets indésirables graves.

1.2.3.6.1. Demande de modification déposée avant obtention de l'ARB

Bien qu'il ne soit pas dans l'esprit des textes que des modifications puissent intervenir en cours d'instruction d'une demande, il est admis que ces demandes, qui doivent être pertinentes en terme de sécurité et justifiées par le demandeur, pourront faire l'objet d'une instruction par l'Afssaps.

Toutefois, selon la nature et le moment du dépôt de toutes demandes de modification (par rapport à la date de début d'instruction du dossier de demande d'ARB), l'opportunité de les instruire en même temps que la demande d'ARB sera alors examinée par l'Afssaps au cas par cas.

L'Afssaps accusera réception de telles demandes et précisera alors, selon son appréciation :

- d'une part, si celles-ci sont recevables ou non ;
- d'autre part, concernant leur délai et les modalités d'instruction :
 - . si celles-ci pourront être instruites en même temps que la demande initiale d'ARB et dans le même délai que celle-ci ;
 - . si le délai d'évaluation de la demande initiale d'ARB doit être prolongé. Cette prolongation n'excèdera alors pas la durée d'évaluation d'une demande de modification substantielle ;
 - . si la demande de modification est telle qu'il sera considéré qu'un nouveau dossier de demande d'autorisation de recherche, intégrant cette modification, est déposé. Le délai d'évaluation du nouveau dossier débutera au J1 correspondant à la date de réception de cette modification.

Les modalités d'envoi de ces demandes sont précisées au paragraphe 1.2.2.3.

1.2.3.6.2. Demande de modification déposée après obtention de l'ARB mais avant le commencement de la recherche

L'Afssaps tolère que le promoteur soumette une demande de modification substantielle déposée après obtention de l'ARB mais avant le début effectif de la recherche.

Ces demandes seront instruites par l'Afssaps conformément aux modalités décrites dans la partie II (modifications substantielles) de cet avis aux promoteurs.

Les modalités d'envoi de ces demandes sont précisées au paragraphe 1.2.2.3.

1.2.4. Décision de l'Afssaps

1.2.4.1. Autorisation de recherche biomédicale

Références législatives et réglementaires

Articles L. 1125-3 et L. 1123-11

Articles R. 1123-32, R. 1123-33, R. 1123-34, R. 1125-3, R. 1125-7 à R. 1125-11

Arrêté du 16 aout 2006 fixant la liste des ingrédients d'origine animale contenus dans des produits cosmétiques sur lesquels porte une recherche biomédicale faisant l'objet d'une autorisation expresse.

1.2.4.1.1. Autorisation expresse et autorisation implicite

1.2.4.1.1.1. Recherches soumises à autorisation expresse

Les recherches listées ci-après doivent être autorisées expressément, c'est-à-dire par une décision écrite du Directeur Général de l'Afssaps :

- Recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques comportant en tout ou partie des OGM ;
- Recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale dont la liste est fixée par arrêté ;

Pour de telles recherches, à l'expiration du délai d'évaluation imparti à l'Afssaps (cf. § 1.2.3.2.3.2.2.), le silence gardé par celle-ci vaut refus d'autorisation de la recherche.

1.2.4.1.1.2. Recherches soumises à autorisation implicite

Les recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage qui ne sont pas soumises à autorisation expresse (cf. § 1.2.4.1.1.1.) sont soumises à un régime d'autorisation implicite.

Pour ces recherches, à l'expiration du délai d'évaluation imparti à l'Afssaps (60 jours), le silence gardé par celle-ci vaut autorisation.

Lorsque l'Afssaps requière des informations complémentaires, et si le demandeur les lui transmet dans le délai qui lui est imparti, la recherche est autorisée de manière implicite si l'Afssaps n'a pas répondu au demandeur à l'expiration du délai d'évaluation.

Pour les recherches soumises à autorisation implicite, le promoteur peut également préciser, lors de sa demande d'ARB qu'il souhaite recevoir une attestation confirmant que la recherche visée par la demande a été autorisée par l'Afssaps, dans le cas où l'Afssaps ne lui aurait pas notifié sa décision avant l'expiration du délai de 60 jours.

1.2.4.1.2. Validité de l'autorisation

1.2.4.1.2.1. Durée de validité

L'autorisation de recherche biomédicale délivrée par l'Afssaps vaut pour toute la durée de la recherche.

Ceci s'applique sous réserve que la recherche ait débuté dans un délai d'un an après la délivrance de l'ARB et sous réserve qu'aucune modification et qu'aucun fait nouveau, survenant une fois la recherche autorisée, ne viennent remettre en cause l'ARB initialement délivrée par l'Afssaps.

1.2.4.1.2.2. Caducité

L'autorisation de recherche biomédicale devient caduque dans un délai d'un an suivant sa date de délivrance (quelle que soit la date d'avis favorable du CPP) si la recherche n'a pas débuté en France dans ce délai.

Pour mémoire, le début de la recherche correspond à la date de la signature du consentement par la première personne qui s'y prête en France. Cette date effective de début de la recherche doit être déclarée à l'Afssaps (cf. § 1.5.).

Ainsi, il est important de noter qu'en l'absence de déclaration à l'Afssaps de la date effective de début de la recherche, l'Afssaps considère que la recherche n'a pas débuté et l'ARB deviendra caduque dans le délai d'un an suivant son obtention.

Toutefois, avant l'expiration du délai d'un an, le demandeur peut solliciter auprès de l'Afssaps la prorogation de la validité de l'autorisation, sur présentation d'une justification. Cette demande doit être adressée dans un délai de 2 mois avant la date de caducité de l'ARB.

1.2.4.1.2.3. Demandes d'information / suspension / interdiction

En application des dispositions de l'article L. 1123-11 du CSP, l'Afssaps peut à tout moment après la délivrance de l'ARB :

- solliciter auprès du demandeur des informations complémentaires sur la recherche ;
- en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du demandeur ou si l'Afssaps estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'ARB ou ne respectent pas les dispositions législatives et réglementaires :
 - demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche (cf. § 2.3.2.2.) ;
 - suspendre ou interdire cette recherche.

Sauf en cas de risque imminent, une modification du protocole à la demande de l'Afssaps ou une décision de suspension ou d'interdiction ne peut intervenir qu'après que le promoteur ait été mis à même de présenter ses observations.

1.2.4.1.3. Portée de l'autorisation

1.2.4.1.3.1. Ce que l'autorisation vise

1.2.4.1.3.1.1. Mise en œuvre de la recherche

L'autorisation délivrée autorise la mise en œuvre de la recherche biomédicale, sous réserve qu'un avis favorable ait été délivré par un CPP.

1.2.4.1.3.1.2. Importation de médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche après l'obtention de l'ARB

L'autorisation de recherche biomédicale prévue à l'article L. 1123-8 du CSP vaut autorisation d'importation pour tout médicament nécessaire à la réalisation de la recherche biomédicale portant sur produit cosmétique ou de tatouage autorisée par l'Afssaps.

Dans ce contexte, pour le médicament importé en vue d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage, un document établi par l'Afssaps attestant que le médicament importé est destiné à une recherche autorisée par l'Afssaps est présenté par le responsable de l'importation lors du contrôle en douane.

1.2.4.1.3.2. Ce que l'autorisation ne vise pas

Les points suivants doivent faire l'objet, pour certains d'entre eux, d'autorisations spécifiques.

Cette énumération n'est pas exhaustive.

1.2.4.1.3.2.1. Collections d'échantillons biologiques

Références législatives et réglementaires

Articles L. 1123-12, L. 1243-3 et R. 1123-21

En cas de constitution d'une CEB pour les seuls besoins de la recherche biomédicale, cette collection fait l'objet d'une déclaration à l'Afssaps qui doit être intégrée, en pièce jointe, au dossier de demande d'ARB (cf. § 1.2.1.1.2.1.). Bien qu'intégrée au dossier de demande d'ARB, cette collection ainsi notifiée à l'Afssaps ne fait pas l'objet d'une autorisation par l'Afssaps.

Toutefois, à l'issue de la recherche biomédicale, si la CEB est utilisée à des fins scientifiques, l'organisme qui en assure la conservation doit, au préalable, la déclarer auprès du ministre chargé de la recherche. Si l'organisme est un établissement de santé, la déclaration est alors faite conjointement au ministre chargé de la recherche et au Directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation territorialement compétente.

Les organismes responsables de la CEB soumettent alors concomitamment leur projet de déclaration à l'avis préalable d'un CPP (cf. article R. 1123-21 du CSP).

1.2.4.1.3.2.2. Autorisation de lieu de recherches biomédicales

Références législatives et réglementaires

Article L. 1121-13

Articles R. 1121-11 à R. 1121-16

L'autorisation de recherche biomédicale ne vaut pas autorisation de lieu de recherche.

Le lieu de recherche doit être autorisé lorsque les recherches biomédicales sont réalisées :

- en dehors des lieux de soins ;
- dans des services hospitaliers ou dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, lorsque ces recherches :
 - o nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ;
 - o ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence.

Cette autorisation est accordée pour une durée de 5 ans par le représentant de l'Etat dans la région (Préfet) ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité.

Une copie de l'autorisation de lieu doit impérativement être fournie par le demandeur dans le dossier de demande d'ARB.

1.2.4.2. Refus d'autorisation de recherche biomédicale et voies de recours

1.2.4.2.1. Modalités de refus

- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation implicite (cf. § 1.2.4.1.1.2.), la décision de refus d'autorisation doit faire l'objet d'un courrier de l'Afssaps précisant les motifs de ce refus. Ce courrier est adressé au demandeur dans le délai d'évaluation imparti à l'Afssaps.
- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse (cf. § 1.2.4.1.1.1.), le silence gardé par l'Afssaps dans le délai d'évaluation qui lui est imparti vaut refus d'autorisation de la recherche ; l'Afssaps peut alors adresser au demandeur un courrier motivé précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche avant l'expiration du délai d'évaluation qui lui est imparti.

1.2.4.2.2. Voies de recours

Le demandeur a la possibilité d'exercer un recours gracieux auprès du Directeur Général de l'Afssaps, et/ou un recours contentieux (juridictionnel) auprès du juge administratif.

Les modalités de mise en œuvre de ces recours (contentieux et gracieux), ainsi que leur articulation, l'un par rapport à l'autre, sont décrites ci-après.

1.2.4.2.2.1. Recours gracieux

En cas de refus d'autorisation de la recherche, le demandeur peut exercer un recours gracieux auprès du Directeur Général de l'Afssaps.

Un recours gracieux auprès du Directeur Général de l'Afssaps formulé après l'expiration d'un délai de deux mois suivant la notification de la décision ne permet pas au promoteur de former un recours contentieux recevable contre la dite décision.

1.2.4.2.2. Recours contentieux (recours juridictionnel)

Si le demandeur souhaite contester le rejet de sa demande d'autorisation, un recours contentieux peut être engagé devant le juge administratif dans un délai de deux mois à compter de la date de notification de la décision au demandeur, ou à compter de la date de notification de la décision provoquée par le recours gracieux, le cas échéant.

Pour les recherches mentionnées aux articles L. 1125-1 et L. 1125-3 du CSP, il est à noter qu'en cas de refus d'autorisation implicite, le demandeur peut solliciter auprès de l'Afssaps, dans les délais du recours contentieux (2 mois), la communication des motifs de ce refus. L'Afssaps dispose alors d'un délai d'un mois pour communiquer au demandeur ses motifs. Dans ce cas, le délai de recours contentieux contre la décision implicite de refus d'autorisation est prorogé jusqu'à l'expiration de deux mois suivant le jour où les motifs auront été communiqués au demandeur (cf. article 5 de la loi n° 79-587 du 11 juillet 1979 relative à la motivation des actes administratifs et à l'amélioration des relations entre l'administration et le public).

1.3. ECHANGES D'INFORMATIONS ENTRE L'AFSSAPS ET LE CPP RELATIVES A LA DEMANDE D'AUTORISATION / D'AVIS CONCERNANT LA RECHERCHE

Références législatives et réglementaires

Articles L. 1123-7 et L. 1123-8
Articles R. 1123-24 et R. 1123-32
Arrêtés ARB et CPP

1.3.1. Au cours de la période d'évaluation de la demande

Au cours de l'évaluation de la demande d'autorisation de la recherche ou d'avis sur celle-ci, l'Afssaps et le CPP s'informent mutuellement des demandes d'informations complémentaires, des objections à la mise en œuvre de la recherche et des demandes de modifications que chacun formule auprès du demandeur.

A cette fin, l'Afssaps et le CPP se transmettent mutuellement une copie des courriers qu'ils adressent au demandeur.

Cependant, ces échanges se font uniquement à titre d'information. En effet, une demande de modification formulée par l'Afssaps au cours de la phase d'évaluation ne fait pas l'objet d'une évaluation par le CPP concerné. De même, lorsque le CPP demande au demandeur d'apporter des modifications à son projet de recherche, cette modification sera portée à la connaissance de l'Afssaps, mais ne sera pas évaluée par elle.

En outre, dès que le demandeur dispose de l'autorisation de l'Afssaps et de l'avis du CPP, il transmet, sous format libre (électronique ou papier), à l'un et à l'autre, pour information, la version définitive du protocole de la recherche et de la brochure pour l'investigateur, lorsque des modifications ont été apportées à ces documents à la demande de l'un ou de l'autre.

En conséquence, à l'issue des périodes d'évaluation de l'Afssaps et du CPP, chacun de ces deux intervenants disposera de la même version des documents, pour information.

1.3.2. A l'issue de la période d'évaluation de la demande

1.3.2.1. Eléments transmis par le demandeur

Dans la mesure où l'autorisation de la recherche peut être implicite, la décision de l'Afssaps est communiquée au CPP par le demandeur (cf. article R. 1123-32 du CSP).

1.3.2.2. Eléments transmis par l'Afssaps

Toute décision écrite de l'Afssaps est transmise en copie pour information au CPP :

- dans le cas de recherches soumises à un régime d'autorisation expresse ;
- dans les cas de recherches soumises à un régime d'autorisation implicite et pour lesquels l'Afssaps notifierait au demandeur sa décision écrite.

De plus, l'Afssaps informe sans délai le CPP de ses décisions d'interdiction et de suspension de la recherche.

1.3.2.3. Eléments transmis par le CPP

C'est le CPP qui communique à l'Afssaps tout avis qu'il rend.

1.4. TAXE

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-8
Arrêté taxe

Une taxe doit être versée pour :

- toute demande d'ARB et demande d'autorisation de modification substantielle auprès de l'Afssaps ;
- toute demande d'avis à un CPP.

1.5. DECLARATION DU DEBUT DE LA RECHERCHE

Le demandeur doit informer l'Afssaps de la date effective de début de la recherche, qui correspond à la date de la signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

Cette déclaration s'effectue selon les modalités décrites au paragraphe 1.2.2.3., en précisant comme objet lors de l'envoi le numéro d'enregistrement de la recherche et la mention « Déclaration de début de la recherche »

Attention : L'autorisation de recherche biomédicale devient caduque dans un délai d'un an suivant sa date de délivrance si la recherche n'a pas débuté en France dans ce délai (cf. § 1.2.4.1.2.2.).

Par conséquent, il est important de déclarer à l'Afssaps la date de début de la recherche.

II. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE

REFERENCES LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES			
	Titre abrégé	Titre complet	Publication
DROIT FRANCAIS	Loi du 9 août 2004	Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique	JORF du 11 août 2004
	Décret du 26 avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1 ^{er} du titre II du livre 1 ^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales.	JORF du 27 avril 2006
	Arrêté Modification substantielle	Arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes.	JORF du 9 septembre 2006
	Arrêté taxes	Arrêté du 25 août 2006 fixant le barème et les modalités de recouvrement de la taxe et de la taxe additionnelle prévues à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique.	JORF du 27 août 2006

2.1. PREAMBULE

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-9

Selon les dispositions de l'article L. 1123-9 du code de la santé publique, après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité de protection des personnes et une autorisation de l'autorité compétente.

Toutefois, d'autres types de modifications auxquels il n'est pas fait référence dans cet article doivent être envisagés.

Aussi, seront traités dans ce chapitre les différents types de modifications susceptibles d'être apportés à la recherche, à savoir :

1. les modifications substantielles relevant des dispositions de l'article L. 1123-9 du CSP (cf. § 2.2.).

Deux typologies de modifications substantielles seront présentées :

- les modifications substantielles soumises pour autorisation à l'Afssaps (cf. § 2.2.2.) ;
- les modifications substantielles soumises pour information à l'Afssaps (cf. § 2.2.3.).

2. les autres modifications ne relevant pas des dispositions de l'article sus-cité (cf. § 2.3.) telles que ;

- les modifications prises à l'initiative du demandeur (cf. § 2.3.1.) mais :
 - qui ne sont pas substantielles ;
 - ou qui sont substantielles mais déposées à l'Afssaps avant le début de la recherche (y compris pendant la période d'évaluation de la demande d'ARB) ;
- les modifications introduites à la demande de l'Afssaps (cf. § 2.3.2.) :
 - pendant la période d'évaluation de la demande d'ARB, conformément aux dispositions de l'article L. 1123-8 du CSP ;
 - après délivrance de l'ARB, conformément aux dispositions de l'article L. 1123-11 du CSP.

2.2. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

2.2.1. Définition

Références législatives et réglementaires

Articles R.1123-35 à 37
Arrêté Modification substantielle

Conformément aux dispositions de l'article R. 1123-35 du CSP, les modifications substantielles sont celles qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur les critères suivants :

- la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité ;
- les conditions de validité de la recherche ;
- le cas échéant, la qualité et la sécurité des produits expérimentés (produits cosmétiques ou de tatouage expérimentaux et éventuels autres produits utilisés dans le cadre de la recherche) ;
- l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche (notamment le protocole, la brochure pour l'investigateur ou le formulaire de demande d'autorisation de la recherche) ;
- les modalités de conduite de la recherche.

Seules les modifications substantielles sont soumises à autorisation et/ou avis. L'Afssaps et le CPP se prononcent sur des modifications substantielles apportées aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis. Le promoteur informe l'Afssaps et le CPP des modifications substantielles apportées aux éléments du dossier qui ne leur ont pas été préalablement soumis dès que la décision du premier est acquise.

Les critères définis par la loi et le décret doivent être considérés comme un guide pour le promoteur à qui, *in fine*, il revient, au vu des éléments dont lui seul dispose, de qualifier une modification de substantielle ou non.

2.2.2. Modifications substantielles transmises pour autorisation à l'Afssaps

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-35
Arrêté Modification substantielle

Lors d'une demande de modification substantielle, l'Afssaps n'examine et n'autorise que celles dont les aspects relèvent de sa compétence et non celles relevant de la seule compétence des CPP.

Les aspects relevant de la compétence de l'Afssaps peuvent :

1. Relever également de la compétence des CPP

Dans ce cas, le promoteur doit solliciter à la fois une demande d'autorisation de modification substantielle (AMS) auprès de l'Afssaps et une demande d'avis auprès du CPP (exemple : modification des critères d'inclusion).

2. Ne pas relever de la compétence des CPP

Dans ce cas, le promoteur informe le CPP du fait que des modifications ont été apportées sur tel ou tel aspect, dès que l'autorisation de l'Afssaps est acquise (exemple : modifications relatives à la qualité du produit cosmétique ou de tatouage expérimental).

A noter : les aspects ne relevant que de la compétence du CPP sont adressés pour informations à l'Afssaps dès que l'avis du CPP est acquis.

2.2.2.1. Contenu du dossier de demande d'autorisation de modification substantielle (AMS)

2.2.2.1.1. Contenu

Références législatives et réglementaires

Arrêté Modification substantielle

Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle (AMS) comporte le numéro d'enregistrement de la recherche et le numéro de modification substantielle attribué par le promoteur, ainsi que :

1. Un courrier de demande de modification substantielle daté et signé, indiquant notamment le numéro de cette modification attribué par le promoteur, les raisons ayant conduit le promoteur à qualifier la modification de substantielle ;
2. le formulaire de demande de modification substantielle (cf. Tome 2 – « formulaire de demande de modification substantielle ») ;

Ce formulaire est disponible :

- sur le site internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr, rubrique "Essais cliniques" / "produits cosmétiques ou de tatouage") ;
- ou, sur demande auprès de la cellule « Vigilance et Réglementation » ;

3. Un tableau comparatif mettant en évidence les modifications substantielles apportées aux documents versés précédemment ;
4. Le cas échéant, la version modifiée de ces documents, faisant apparaître explicitement dans le texte les modifications apportées et mentionnant la date et le numéro de la nouvelle version de ces documents ;
5. les informations justifiant le bien fondé de la modification demandée, si elles ne sont pas déjà décrites dans le courrier de demande ou dans le formulaire de demande de modification substantielle, incluant notamment, le cas échéant, un résumé des nouvelles données, une évaluation actualisée des risques et des éventuels bénéfices de la recherche et les conséquences éventuelles pour les personnes déjà incluses, ainsi que pour l'interprétation des résultats de la recherche.
6. le justificatif du versement des taxes (cf. § 2.2.2.4.5.).

A noter :

Une même demande d'AMS peut viser :

- plusieurs modifications concernant la même recherche ;
- ou une seule modification concernant plusieurs recherches portant sur le même produit cosmétique ou de tatouage expérimental et menées par le même promoteur ;
- ou plusieurs modifications concernant plusieurs recherches portant sur le même produit cosmétique ou de tatouage expérimental et menées par le même promoteur, à condition que ces modifications soient communes à chacune des recherches visées par la demande.

De telles situations doivent être précisées dans le courrier de demande d'AMS et le formulaire de demande d'AMS.

Attention :

Concernant le paiement de la taxe :

- la soumission à l'Afssaps d'une demande d'AMS visant plusieurs modifications substantielles concernant la même recherche ne donne lieu au versement que d'une seule taxe ;
- la soumission à l'Afssaps d'une demande d'AMS visant plusieurs recherches donne lieu au paiement d'autant de taxes qu'il y a de recherches concernées par la demande.

2.2.2.1.2. Langue

Les documents constitutifs du dossier de demande d'AMS adressé à l'Afssaps peuvent être rédigés en français ou en anglais, hormis les éléments du dossier qui doivent être impérativement rédigés en français (cf. § 1.2.1.2 de la partie I "Commencement de la recherche" de cet avis aux promoteurs).

2.2.2.2 Modalités de soumission du dossier à l'Afssaps

2.2.2.2.1. Qui dépose le dossier ?

Le dossier de demande d'AMS est adressé à l'Afssaps par le demandeur (cf. § 6 de la partie « définitions générales » de cet avis aux promoteurs).

Le demandeur qui dépose une demande d'AMS peut être le même que celui qui a déposé le dossier de demande d'ARB.

Dans le cas contraire, le changement de demandeur devra être notifié par le nouveau demandeur dans le cadre d'une demande de modification substantielle transmise à l'Afssaps et au CPP.

2.2.2.2.2. Quand déposer le dossier ?

Les dossiers doivent être déposés les jours ouvrés. Contrairement aux dossiers de demande d'ARB, il n'y a pas de recommandations concernant les jours préférentiels de dépôt des demandes d'AMS.

2.2.2.3. Comment déposer le dossier ?

2.2.2.3.1. Dépôt par voie électronique

Le dossier de demande d'AMS est de préférence transmis à l'Afssaps par voie électronique, selon les modalités décrites au paragraphe 1.2.2.3.1, en indiquant en objet du courriel le numéro d'enregistrement de la recherche et la mention « demande d'autorisation de modification substantielle ».

2.2.2.3.2. Dépôt par courrier postal ou par coursier

Il est possible, mais non recommandé, de transmettre le dossier de demande d'AMS par courrier postal ou par coursier, selon les modalités décrites au paragraphe 1.2.2.3.2. L'objet du courrier devra porter en objet le numéro d'enregistrement de la recherche et la mention « demande d'autorisation de modification substantielle ».

2.2.2.4. Instruction par l'Afssaps des dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-36

Arrêté Modification substantielle

L'évaluation par l'Afssaps du dossier de demande d'AMS comporte :

- l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire) ;
- ainsi que son évaluation technique.

Les étapes d'examen de la recevabilité technico-réglementaire et d'évaluation technique sont initiées simultanément au jour désigné J1, correspondant à la date de réception d'un dossier, réputé complet, à l'Afssaps.

Il est possible d'obtenir des informations concernant le suivi des dossiers de demande d'AMS déposées en vous adressant à la cellule « Vigilance et Réglementation ».

2.2.2.4.1. Recevabilité technico-réglementaire et accusé de réception

L'évaluation de la recevabilité des dossiers de demande d'AMS, les critères de recevabilité, le délai d'évaluation de la recevabilité et la notification de la recevabilité du dossier sont identiques à ceux décrits pour le dossier de demande d'ARB (cf. § 1.2.3.1. de la partie I "Commencement de l'essai" de cet avis aux promoteurs).

Attention

Il est important de noter que :

- les avis de réception émis par les services postaux ;
 - les avis de réception délivrés à des coursiers par l'accueil de l'Afssaps ;
 - les notifications de réception de courriels, générées automatiquement par les messageries électroniques ;
- ne font pas office d'accusé de réception et de recevabilité de la demande d'AMS au sens des articles R. 1123-32 du code de la santé publique et 19 de la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations.

2.2.2.4.2. Evaluation des dossiers par l'Afssaps

2.2.2.4.2.1. Organisation

Les dossiers de demande d'AMS sont instruits de la même façon que les dossiers de demande d'ARB (cf. §1.2.3.3.1. de la partie I "Commencement de la recherche" de cet avis aux promoteurs).

2.2.2.4.2.2. Objet de l'évaluation technique

L'Afssaps se prononce sur les modifications substantielles portant sur des aspects relevant de sa compétence (cf. Tome 3 - fiche "Champ de compétence de l'Afssaps").

2.2.2.4.2.3. Délais d'évaluation

Le début de l'évaluation d'un dossier de demande d'AMS est défini comme pour le dossier de demande d'ARB (cf. § 1.2.3.2.3.1. de la partie I "Commencement de la recherche" de cet avis aux promoteurs).

Attention : Le décompte des jours se fait en jours calendaires, et inclut donc aussi bien les jours ouvrés que les jours chômés (samedi, dimanche et jours fériés).

Ainsi, par exemple, si le J1 d'un dossier de demande d'AMS soumis à un délai d'évaluation maximal de 35 jours correspond au mardi 7 novembre 2006, le délai d'évaluation prendra fin le lundi 11 décembre 2006.

2.2.2.4.2.3.1. Cas des recherches soumises à un régime d'autorisation implicite

Le délai d'instruction d'une demande d'AMS ne peut excéder 35 jours (période d'examen de la recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier réputé complet (= J1).

Le silence gardé par l'Afssaps à l'expiration du délai d'instruction de la demande vaut autorisation.

L'Afssaps peut notifier au demandeur sa décision avant l'expiration de ce délai de 35 jours.

Si l'Afssaps estime que la demande de modification ne peut être acceptée, elle en informe le demandeur dans un délai de 15 jours à compter de la date de réception de la demande et lui fixe un délai pour présenter ses observations.

Ainsi, si l'évaluation n'a donné lieu à aucune question bloquante, la décision finale de l'Afssaps devrait pouvoir être formulée en 15 jours et sera alors notifiée par courrier au demandeur.

Références législatives et réglementaires

Articles R. 1125-4, R. 1125-7 et R. 1125-12

Les recherches visées ici sont :

- celles portant sur les produits cosmétiques ou de tatouage contenant en tout ou partie des OGM ;
- celles mentionnées au 6° de l'article R. 1125-7 du CSP, à savoir les recherches portant sur les produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale dont la liste est fixée par arrêté (arrêté du 16 août 2006 fixant la liste des ingrédients d'origine animale contenus dans les produits cosmétiques sur lesquels porte une recherche biomédicale faisant l'objet d'une autorisation expresse).

Le délai d'instruction d'une demande d'AMS concernant ces recherches est de 35 jours (période de recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet. Ce délai peut être prolongé sans pouvoir excéder 60 jours si l'Afssaps estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur sa demande. Dans ce cas, l'Afssaps informe le promoteur de la prolongation du délai, de ses motifs et lui fixe un délai pour fournir les éventuelles informations demandées. Sans réponse du demandeur dans le délai imparti, la demande d'AMS est réputée rejetée.

Le silence gardé par l'Afssaps à l'expiration du délai d'instruction de la demande d'AMS vaut refus.

2.2.2.4.2.4. Communication entre l'Afssaps et le demandeur au cours de l'instruction du dossier

2.2.2.4.2.4.1. Demandes formulées par l'Afssaps

L'Afssaps peut :

- requérir auprès du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'AMS ;
- requérir que des modifications soient apportées, notamment aux éléments versés dans le cadre de la demande d'AMS ;
- notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la modification substantielle.

L'Afssaps fixe alors un délai au demandeur pour lui adresser, selon les cas, les informations complémentaires demandées, son projet modifié ou son argumentaire. Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'Afssaps pour se prononcer sur la demande d'AMS.

2.2.2.4.2.4.2. Réponses du demandeur

Les réponses sont déposées les jours ouvrés.

Le demandeur a la faculté d'apporter des éléments de réponse de façon séparée pour chaque domaine d'évaluation (caractéristiques physico-chimiques, données pré-cliniques, données cliniques, ...), en des temps distincts, sous réserve de respecter le délai maximal de réponse fixé par l'Afssaps.

Si le demandeur ne produit pas l'ensemble des éléments demandés dans le délai imparti par l'Afssaps, il est réputé avoir renoncé à sa demande d'AMS.

Il est important de noter qu'en cas de demande d'informations complémentaires de l'Afssaps, le délai imparti au demandeur pour fournir ces informations court à compter de la date de réception par le demandeur du courrier de l'Afssaps.

2.2.2.4.3. Décision de l'Afssaps

2.2.2.4.3.1. Autorisation de modification substantielle

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-37, R. 1125-4 et R. 1125-12

Les modalités de décisions de l'Afssaps relatives aux demandes d'AMS dépendent du régime d'autorisation auquel est soumis la recherche, à savoir régime d'autorisation implicite ou d'autorisation expresse (cf. §1.2.4.1. de la partie I "Commencement de la recherche" de cet avis aux promoteurs).

Ces différentes modalités de décision sont décrites ci-après.

2.2.2.4.3.1.1. Modification substantielle de recherches soumises à autorisation implicite

Pour les recherches soumises à autorisation implicite, le silence gardé par l'Afssaps au terme du délai d'évaluation de la demande d'AMS qui lui est imparti (35 jours) vaut autorisation.

Le demandeur peut solliciter auprès de l'Afssaps la délivrance d'une attestation précisant la date à laquelle la modification a été autorisée de manière implicite. Cette demande est formulée dans le courrier de demande d'AMS joint au dossier.

2.2.2.4.3.1.2. Modification substantielle de recherches soumises à autorisation expresse

Les modifications substantielles de recherches soumises à autorisation expresse doivent être autorisées par une décision écrite du Directeur Général de l'Afssaps.

Le silence gardé par l'Afssaps au terme du délai de 35 jours à compter de la notification de la recevabilité de la demande vaut refus d'autorisation de la modification, si l'Afssaps n'a formulé aucune demande d'informations complémentaires, ni de consultations ou d'études particulières avant expiration de ce délai.

Si l'Afssaps a demandé des informations complémentaires, ou des consultations ou des études particulières, le silence gardé par l'Afssaps au terme du délai de 60 jours à compter de la notification de la recevabilité de la demande vaut refus d'autorisation de la modification.

2.2.2.4.3.2. Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours

Les modalités de refus d'autorisation par l'Afssaps et de recours par le demandeur sont identiques à celles décrites pour la demande d'ARB (cf. §1.2.4.2. de la partie I "Commencement de la recherche" de cet avis aux promoteurs).

2.2.2.4.4. Cas particuliers

2.2.2.4.4.1. Arrêt temporaire de la recherche

Références législatives et réglementaires

Article R.1123-55
Arrêté Modification substantielle

L'arrêt temporaire d'une recherche biomédicale consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de personnes dans cet essai ;
- et/ou l'arrêt de l'utilisation du produit expérimental à toutes ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche.

Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet :

- dans un premier temps et de manière immédiate, d'une information de l'Afssaps et du CPP concerné, de préférence par courriel ou télécopie ;
- dans un second temps et dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, d'une demande de modification substantielle concernant cet arrêt temporaire adressée pour autorisation à l'Afssaps et pour avis au CPP concerné.

2.2.2.4.4.2. Reprise de la recherche après arrêt temporaire

Références législatives et réglementaires

Arrêté Modification substantielle

Lorsque le promoteur souhaite reprendre la recherche qu'il a interrompue, il doit au préalable obtenir l'autorisation de l'Afssaps et l'avis favorable du CPP concerné.

La recherche ne peut reprendre qu'après autorisation de l'Afssaps et avis favorable du CPP.

2.2.2.4.4.3. Modifications consécutives à un fait nouveau / Mesures urgentes de sécurité

Références législatives et réglementaires

Article L 1123-10, 2^{ème} alinéa
Article R. 1123-55

La survenue d'un fait nouveau peut entraîner, dans certains cas, la mise en place par le promoteur de mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur met en place ces mesures urgentes sans attendre l'autorisation de l'Afssaps.

Si la survenue du fait nouveau conduit à la mise en place de mesures urgentes de sécurité et à modifier la recherche, y compris en cas d'arrêt temporaire de celle-ci (cf. § 2.2.2.4.4.1.), le promoteur doit :

- immédiatement informer l'Afssaps et le CPP de ces faits nouveaux et des mesures prises, de préférence par courriel ou télécopie ;
- dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la mise en place de mesures urgentes, adresser à l'Afssaps une demande d'autorisation de modification substantielle et d'avis au CPP concerné (cf. Tome 3 - fiche "Contenu du dossier de demande de modification substantielle").

Si la survenue du fait nouveau conduit à l'arrêt de la recherche, le promoteur en informe immédiatement l'Afssaps et le CPP et leur adresse la déclaration de la fin de la recherche selon les modalités décrites dans la partie IV "Fin de l'essai" de cet avis aux promoteurs.

2.2.2.4.5. Taxe(s) relative(s) aux demandes de modifications substantielles

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-8
Arrêté Taxe

Préalablement au dépôt d'une demande de modification substantielle pour autorisation auprès de l'Afssaps et/ou pour avis auprès du CPP concerné, le demandeur doit s'assurer du paiement de la taxe.

2.2.3. Modifications substantielles transmises pour information à l'Afssaps

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-35
Arrêté Modification substantielle

Les modifications substantielles portant sur des aspects ne relevant pas de la compétence de l'Afssaps, mais uniquement de celle du CPP, sont transmises pour information à l'Afssaps après que le CPP ait rendu son avis sur ces modifications.

Le promoteur informe l'Afssaps de la décision prise par le CPP sur ces modifications substantielles.

2.3. AUTRES MODIFICATIONS

Les modifications décrites ici sont des modifications ne relevant pas des dispositions de l'article L.1123-9 du CSP.

2.3.1. Modifications apportées à l'initiative du promoteur

2.3.1.1. Modifications non substantielles

Les modifications non substantielles sont celles qui n'ont pas d'impact significatif sur quel qu'aspect de la recherche que ce soit.

Ces modifications ne sont pas à soumettre à l'Afssaps, ni pour autorisation, ni pour information. Elles doivent néanmoins être documentées. En cas d'inspection, elles doivent être tenues à disposition auprès du promoteur et /ou sur les lieux de recherche (pour les modifications qui les concernent).

2.3.1.2. Modifications apportées avant le début de la recherche

Ces situations ont été décrites au § 1.2.3.6. de la partie I "Commencement de la recherche" de cet avis aux promoteurs.

2.3.2. Modifications apportées à la demande de l'Afssaps

Les modifications demandées par l'Afssaps ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1123-9 du CSP mais des dispositions des articles L. 1123-8 et L. 1123-11 du CSP.

2.3.2.1. Modifications demandées par l'Afssaps pendant la période d'évaluation de la demande d'ARB

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-8

De telles modifications sont envisagées au § 1.2.3.3. de la partie I "Commencement de la recherche" de cet avis aux promoteurs.

2.3.2.2. Modifications après délivrance de l'ARB

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-11

Article R. 1123-57

Conformément aux dispositions de l'article L. 1123-11 du CSP, en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur à une demande de l'Afssaps ou si l'Afssaps estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'ARB ou ne respectent pas les dispositions législatives et réglementaires, l'Afssaps peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche et à tout document relatif à la recherche (tel que le protocole de la recherche par exemple).

Sauf en cas de risque imminent, le demandeur dispose alors d'un délai raisonnable pour présenter ses observations à compter, soit de la réception de la demande de modification du protocole, soit de la décision de suspension ou d'interdiction.

De telles modifications ne doivent pas faire l'objet d'une demande d'AMS, mais être transmises à l'Afssaps par fax et par courrier.

Elles ne doivent pas faire l'objet d'une demande d'avis auprès du CPP concerné, mais lui être transmises, pour information, par le demandeur.

III. VIGILANCE

REFERENCES LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES			
	Titre abrégé	Titre complet	Publication
DROIT FRANCAIS	Loi du 9 août 2004	Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique.	JORF du 11 août 2004
	Décret du 26 avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1 ^{er} du titre II du livre 1 ^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires).	JORF du 27 avril 2006
	Arrêté EI et FN	Arrêté du 24 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.	JORF du 9 septembre 2006
	Arrêté RAS	Arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur produit cosmétique ou de tatouage.	JORF du 9 septembre 2006

3.1. INTRODUCTION

Cette partie fournit des informations sur le recueil, la vérification, et la présentation des rapports d'événements/effets indésirables survenant au cours des recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage, ainsi que sur les procédures de levée d'insu. En outre, elle précise les responsabilités de chacune des parties concernées.

3.2. CHAMP D'APPLICATION

Ces informations s'appliquent à toutes les recherches biomédicales interventionnelles portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage, menées en France.

3.3. DEFINITIONS

Les définitions de l'article R. 1123-39 du CSP s'appliquent.

3.4. RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-54
Arrêté EI et FN (article 1)

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves.

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s). Le rapport initial et les rapports de suivi doivent identifier les participants de la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux par le promoteur.

Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux, définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur, conformément aux modalités et délais précisés dans le protocole.

L'investigateur doit communiquer au promoteur des informations complémentaires concernant les événements indésirables graves.

3.5. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR

Références législatives et réglementaires

Articles R. 1123-44, R. 1123-45, R. 1123-49 et R. 1123-54
Arrêté EI et FN

3.5.1. Remarques générales

Le promoteur est responsable de l'évaluation continue de la sécurité du produit cosmétique ou de tatouage expérimental.

Il est responsable de la notification rapide à tous les investigateurs concernés, au CPP concerné et à l'Afssaps de toute donnée qui pourrait affecter la sécurité des participants, avoir un impact sur la conduite de la recherche ou modifier l'ARB délivrée par l'autorité compétente pour la conduite de la recherche.

Le promoteur est responsable de la mise en place d'un dispositif et de procédures écrites permettant de respecter la qualité du recueil des données, de la documentation des cas (événements et suspicions d'effets indésirables, faits nouveaux), de leur validation, de leur évaluation, de leur archivage et de leur déclaration.

3.5.2. Recueil et évaluation des événements indésirables

Références législatives et réglementaires

Arrêté EI/ FN (articles 1 à 2)

La gestion des cas comporte l'évaluation des données, l'identification des cas individuels nécessitant une prise en charge, la détection et la gestion des alertes et tout autre élément issu des données agrégées.

Chaque événement indésirable doit être évalué par l'investigateur et le promoteur, ce qui inclut l'évaluation de la gravité et du lien de causalité entre l'événement indésirable et le(s) produit cosmétique(s) ou de tatouage expérimental(aux) ou le(s) autres traitement(s) éventuel(s).

Le promoteur doit tenir des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui ont été rapportés par le ou les investigateurs. Ces registres sont transmis à l'Afssaps, à sa demande.

3.5.2.1. Evaluation de la gravité

La gravité est déterminée conformément à la définition de l'article R. 1123-39 du CSP.

3.5.2.2. Evaluation du lien de causalité

La causalité devra être déterminée conformément à la définition d'un effet indésirable donnée à l'article R. 1123-39 du CSP.

Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec le produit cosmétique ou de tatouage sur lequel porte la recherche peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes deux mentionnées dans la déclaration adressée à l'Afssaps. L'évaluation réalisée par l'investigateur ne peut être modifiée par le promoteur.

3.5.2.3. Protection des données des personnes se prêtant à la recherche

Le respect de la protection des données doit se faire en accord avec la loi n°78-17 du 6 janvier 1978, modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

3.5.3 Déclaration des données de sécurité

Le promoteur déclare les données de sécurité auprès de l'Afssaps à partir de la date d'autorisation de la recherche en France.

Il déclare également à l'Afssaps les faits nouveaux qui auraient pu survenir au cours de la période d'évaluation de la demande d'ARB, ainsi que le rapport annuel de sécurité (RAS) si cela est pertinent.

3.5.3.1. Modalités de déclarations

3.5.3.1.1. Que faut-il déclarer immédiatement à l'Afssaps ?

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-49

Arrêté EI et FN (articles 3 et 9)

3.5.3.1.1.1. Les suspicions d'effets indésirables graves (EIG)

Le promoteur déclare à l'Afssaps toutes les suspicions d'effets indésirables graves susceptibles d'être dus à un produit cosmétique ou de tatouage expérimental, et survenus en France et hors du territoire national, au cours de la recherche concernée et jusqu'à la déclaration de fin de recherche.

3.5.3.1.1.2. Les suspicions d'autres effets indésirables

Le promoteur déclare à l'Afssaps toutes les suspicions d'autres effets indésirables ayant nécessité un traitement médical et ceux paraissant revêtir un caractère de gravité, et survenus en France et hors du territoire national, au cours de la recherche biomédicale concernée et jusqu'à la déclaration de fin de recherche.

3.5.3.1.1.3. Les faits nouveaux

Tout fait nouveau pouvant être suffisant pour envisager des modifications dans l'utilisation du produit cosmétique ou de tatouage testé, dans la conduite de la recherche ou dans des documents relatifs à la recherche ou qui pourrait conduire, le cas échéant, à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, doit être déclaré par le promoteur à l'Afssaps.

3.5.3.1.2. Que ne faut-il pas déclarer de façon immédiate ?

Ne nécessitent habituellement pas de déclaration immédiate :

- les effets indésirables non graves ;
- les événements indésirables qui sont considérés comme non liés au produit cosmétique ou de tatouage testé.

3.5.3.1.3. Qui doit déclarer et à qui ?

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-10
Articles R. 1123-45 et R. 1123-49
Arrêté EI et FN (article 3 et 9)

Le promoteur doit déclarer toutes les informations relatives à la sécurité décrites ci-dessus à l'Afssaps.

Les données de sécurité qui doivent être transmises au CPP concerné sont précisées au § 3.5.3.1.6.5.

Le promoteur transmet également à tous les investigateurs concernés les informations susceptibles d'affecter la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, notamment toute information pertinente relative aux suspicions d'EIG et aux suspicions d'autres effets indésirables ayant nécessité un traitement médical et ceux paraissant revêtir un caractère de gravité qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes (cf. § 3.5.1.).

3.5.3.1.4. Gestion des suspicions d'EIG associés à un comparateur ou à un placebo

Le promoteur doit déclarer à l'Afssaps et au CPP concerné toutes les suspicions d'EIG liés au comparateur même si le produit est déjà mis sur le marché.

En outre, il est recommandé que ces informations soient transmises par le promoteur au responsable de la mise sur le marché du produit concerné et qu'il l'informe de sa déclaration à l'Afssaps.

Dans tous les cas, la déclaration des suspicions d'EIG à l'Afssaps et au CPP concerné doit être faite uniquement par le promoteur.

Les événements liés à un placebo ne satisfont pas habituellement les critères d'un effet indésirable grave et par conséquent ne requièrent pas de déclaration immédiate. Cependant, si des suspicions d'EIG sont associés au placebo (par exemple effet dû à un excipient), il appartient alors au promoteur de les déclarer.

3.5.3.1.5. Quand déclarer ?

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-49 du CSP

3.5.3.1.5.1. Suspensions d'effets indésirables graves (EIG)

L'Afssaps et le CPP concerné doivent être informés sans délai, et au plus tard dans un délai de 7 jours calendaires, à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la première fois des critères minimum permettant une déclaration immédiate de l'EIG (cf. § 3.5.3.1.6.1.).

Dans tous les cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et un rapport de suivi doit être complété dès que possible. Ce rapport doit être transmis à l'Afssaps et au CPP concerné sans délai, à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

3.5.3.1.5.2. Suspensions d'autres effets indésirables

Les suspicions d'autres effets indésirables ayant nécessité un traitement médical et ceux paraissant revêtir un caractère de gravité doivent être déclarés à l'Afssaps et au CPP concerné dès que possible et au plus tard dans les 15 jours calendaires, à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la première fois des critères minimum permettant la déclaration immédiate de ces effets (cf. § 3.5.3.1.6.1.).

Des informations complémentaires pertinentes concernant ces effets indésirables doivent être transmises à l'Afssaps et au CPP concerné sans délai à compter du jour où il en a eu connaissance.

3.5.3.1.5.3. Fait nouveau

Les faits nouveaux tels que décrit au paragraphe 3.5.3.1.1.3. doivent être déclarés à l'Afssaps et au CPP concerné sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

3.5.3.1.6. Comment déclarer ?

Références législatives et réglementaires

Arrêté EI et FN (articles 4 et 5)

3.5.3.1.6.1. Critères minimum pour la déclaration immédiate initiale d'une suspicion d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité

L'obtention d'informations complètes relatives à la description et l'évaluation d'une suspicion d'effet indésirable grave peut ne pas être possible dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Les déclarations initiales doivent être effectuées dès que les critères suivants, définissant un cas validé, sont connus :

- a) un produit cosmétique ou de tatouage expérimental suspecté ;
- b) un participant identifiable (par exemple par son numéro de code identifiant dans la recherche) ;
- c) un événement indésirable grave ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité pour lequel la relation avec le produit cosmétique ou de tatouage expérimental peut être raisonnablement envisagée par l'investigateur ou le promoteur ;
- d) un notificateur ou un déclarant identifiable (investigateur ou autre source) ;
- e) le numéro d'enregistrement de la recherche.

3.5.3.1.6.2. Rapports de suivi de suspicions d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité

En cas d'information incomplète au moment de la déclaration initiale, toutes les informations permettant une analyse adéquate du lien de causalité doivent être recherchées activement auprès du notificateur ou d'autres sources disponibles.

Le promoteur doit déclarer toutes les informations complémentaires pertinentes, sous forme de rapports de suivi, référencés et numérotés selon les mêmes modalités que le rapport initial.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'assurer un suivi de l'évolution à long terme d'une suspicion d'effet indésirable particulier (ex : effet ayant une potentialité de chronicité ou de séquelles ou d'effet sur la descendance).

3.5.3.1.6.3. Format des déclarations de suspicion d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité

Références législatives et réglementaires

Arrêté EI et FN (article 5)

Toute suspicion d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir d'un caractère de gravité est déclarée à l'Afssaps, par voie électronique, en utilisant le formulaire disponible sur son site internet (cf. Tome 2 – fiche de déclaration de suspicion d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité).

Si la transmission électronique est rendue impossible, le promoteur adresse par courrier le formulaire cité ci-dessus.

3.5.3.1.6.4. Format des déclarations des faits nouveaux

Références législatives et réglementaires

Arrêté EI et FN (article 9)

Les faits nouveaux de sécurité conduisant à une déclaration immédiate sont adressés :

- à l'Afssaps, par voie électronique ou par courrier ;
- au CPP concerné, par courrier.

La déclaration d'un fait nouveau comprend notamment les informations suivantes :

1. le numéro d'enregistrement de la recherche biomédicale ;
2. le titre de la recherche biomédicale ;
3. le numéro de code du protocole attribué par le promoteur ;
4. un résumé du fait nouveau et, le cas échéant, des mesures urgentes de sécurité appropriées prises par le promoteur ;
5. toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau.

3.5.3.1.6.5. Déclaration au CPP

Références législatives et réglementaires

Articles R. 1123-42, R. 1123-43 et R. 1123-49
Arrêté EI et FN (articles 7 et 9)

Le promoteur doit transmettre au CPP concerné :

- de façon immédiate et dans les délais prévus au § 3.5.3.1.5. :
- les suspicions d'effet(s) indésirable(s) grave(s), d'effets indésirables paraissant revêtir un caractère de gravité et d'effets indésirables ayant nécessité un traitement médical survenu(s) en France dans la recherche concernée ;
- toute donnée nouvelle ou tout fait nouveau qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou sur la conduite de la recherche.

- semestriellement : une liste des suspicions d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir d'un caractère de gravité survenus hors du territoire national dans la recherche concernée, ainsi que celles survenues dans une autre recherche que le promoteur conduit en France.

Cette liste est accompagnée d'une synthèse concise préparée par le promoteur mettant en exergue les principaux problèmes de sécurité soulevés.

Une copie de cette déclaration doit être adressée simultanément à l'Afssaps.

Le promoteur communique tous les renseignements complémentaires demandés par le CPP concerné sur les cas notifiés de décès.

3.5.3.1.7. Identification des suspicions d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité et gestion des rapports de suivi et des doublons

Références législatives et réglementaires

Arrêté EI et FN (article 4)

Les rapports de suspicions d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité, initial et de suivi, doivent contenir suffisamment d'informations pour permettre l'identification des doublons. En particulier, le code d'identification dans la recherche du participant qui a présenté cet effet indésirable doit être unique pour une même recherche biomédicale, quel que soit le nombre d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité présentés et le moment où ils sont survenus.

Lorsque le promoteur identifie la présence d'un doublon, il doit en informer l'Afssaps et le CPP concerné.

3.5.3.1.8. Gestion des suspicions d'effets/événements indésirables dans les recherches en insu.

Références législatives et réglementaires

Arrêté EI et FN (article 8)

Le promoteur doit lever l'insu préalablement à la déclaration de suspicion(s) d'effet(s) indésirable(s) grave(s) ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité à l'Afssaps et au CPP concerné.

Il est recommandé que l'insu soit levé par le promoteur uniquement pour le sujet ayant présenté la suspicion d'EIG ou d'effet indésirable ayant nécessité un traitement médical ou l'effet indésirable paraissant revêtir un caractère de gravité, même si l'investigateur ne l'a pas fait. Il est également recommandé, lorsque cela est possible et approprié, de maintenir l'insu pour les personnes responsables de l'analyse des données ou de l'interprétation des résultats finaux de la recherche, telles que le personnel de biométrie.

Trois situations résultant de cette levée de l'insu sont alors possibles :

- a) si le produit cosmétique ou de tatouage utilisé est le produit cosmétique ou de tatouage expérimenté : le cas sera donc déclaré immédiatement comme suspicion d'effet indésirable grave ou d'effet ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité ;
- b) si le produit cosmétique ou de tatouage utilisé est le comparateur : le cas est alors déclaré immédiatement ;
- c) si le produit est un placebo : les événements liés à un placebo ne satisfont pas habituellement les critères d'un effet indésirable grave et par conséquent ne requièrent pas de déclaration immédiate. Cependant, si des suspicions d'effet indésirable grave ou d'effet ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité sont associés au placebo (par exemple effet dû à un excipient), il appartient au promoteur de les déclarer.

3.5.3.2. Rapports annuels de sécurité

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-53

Arrêté RAS (articles 1, 2 et 3)

3.5.3.2.1. Introduction

Outre les déclarations immédiates (et semestrielles), les promoteurs doivent établir une fois par an, pendant toute la durée de la recherche biomédicale ou sur demande, un rapport de sécurité relatif à la recherche biomédicale concernée.

Ce rapport annuel de sécurité (RAS) est adressé :

- à l'Afssaps, de préférence par voie électronique et exceptionnellement par courrier ;
- au CPP, par courrier.

Son objectif est de décrire de façon concise toute information nouvelle de sécurité pertinente pour le ou les recherche(s) biomédicale(s) concernée(s) et d'évaluer la sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

3.5.3.2.2. Contenu du rapport annuel de sécurité de la recherche concernée

3.5.3.2.2.1. Cas général

Le RAS de la recherche doit comprendre deux parties :

- Partie 1 : Analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ;
- Partie 2 : Liste de toutes les suspicions d'effets indésirables survenus dans la recherche concernée en France et en dehors du territoire national, pendant la période couverte par le rapport.

Partie 1 : Analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche

Le promoteur doit fournir ici une description concise de toutes les données pertinentes connues du promoteur, qui pourraient avoir un impact significatif sur la population concernée et sur le rapport des bénéfiques et des risques de cette recherche, ainsi qu'une description des mesures prises ou à prendre.

Cette analyse comprend notamment :

1° toutes données pertinentes, recueillies pendant la période couverte par ce rapport et, relatives à la sécurité des sujets de la recherche concernée, incluant toute nouvelle donnée liée à la sécurité du produit cosmétique ou de tatouage sur lequel porte la recherche, et des autres produits utilisés dans la recherche et aux procédures réalisées pendant la recherche.

Lorsqu'un comité de surveillance indépendant a été mis en place, ses conclusions et/ou recommandations doivent être commentées et jointes au rapport.

2° une analyse du profil de sécurité du produit cosmétique ou de tatouage expérimental et de son impact sur la population participant à la recherche. Cette analyse prend en compte toutes les données de sécurité disponibles, y compris les sorties anticipées de la recherche pour raison de sécurité, les résultats de toutes recherches biomédicales ou toute étude non clinique et toutes données relatives à l'utilisation du produit cosmétique ou de tatouage testé. Le nombre total de personnes ayant reçu le produit cosmétique ou de tatouage testé au cours de la recherche est également fourni, de même que le nombre de personnes ayant reçu le produit en dehors de l'essai.

Lorsqu'ils sont médicalement pertinents, les points suivants doivent être discutés dans l'analyse :

- a) les modalités d'exposition (fréquence d'utilisation, durée, quantité appliquée, surface d'application) au produit cosmétique ou de tatouage sur lequel porte la recherche ;
- b) l'évolution des effets et leur réversibilité ;
- c) les risques non prévisibles ou préalablement inconnus ;
- d) une fréquence inattendue de survenue d'effets indésirables ;
- e) toutes interactions ou tout autre facteur de risques identifiés ;
- f) toutes données de sécurité spécifiques à certaines catégories de personnes, telles que celles mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 du CSP ;
- g) toute information disponible, positive ou négative, relative à l'utilisation du produit en cours de grossesse ou d'allaitement ;
- h) tout éventuel abus et mésusage tels que définis à l'article R. 5121-153 du CSP, et le cas échéant, le traitement administré ;
- i) tous risques qui pourraient être liés à un défaut de qualité physico-chimique ou microbiologique du produit cosmétique ou de tatouage sur lequel porte la recherche.

3° une description des mesures prises ou à prendre afin de réduire au maximum les risques observés le cas échéant.

De même, un rationnel détaillé (description et motifs) sera fourni concernant la nécessité ou non d'amender le protocole, de modifier ou de mettre à jour le document d'information des personnes qui se prêtent à la recherche, les modalités de recueil de leur consentement ou la brochure pour l'investigateur, le cas échéant. Il est à noter que ce rapport ne remplace pas la demande de modification substantielle (amendement) qui répond à une procédure spécifique (cf. partie II « modifications de la recherche » de cet avis aux promoteurs).

4° le cas échéant, une évaluation actualisée des risques et des bénéfiques de la recherche.

Partie 2 : Liste de toutes les suspicions d'effets indésirables survenus dans la recherche concernée, en France et en dehors du territoire national, pendant la période couverte par le rapport

Il s'agit d'une liste spécifique à la recherche de toutes les suspicions effets indésirables survenus et rapportés, au cours de la recherche, en France ou en dehors du territoire national, pendant la période couverte par le rapport.

Elle indique le nombre de cas de suspicions d'effets indésirables, par type de suspicions d'effets indésirables et par produit cosmétique ou de tatouage testé, selon un classement comportant les suspicions d'effets indésirables graves, d'effets indésirables paraissant revêtir un caractère de gravité, d'effets indésirables ayant nécessité un traitement médical et des autres effets indésirables.

La liste est identifiée par un numéro de référence attribué par le promoteur ou par la date et l'heure d'impression.

Pour chaque suspicion d'effet indésirable, la liste contient les informations suivantes :

- 1° le numéro d'enregistrement de la recherche biomédicale ;
- 2° le numéro de code identifiant la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constaté la suspicion d'effet indésirable ;
- 3° le numéro de référence du cas de suspicion d'effet indésirable attribué par le promoteur ;
- 4° le cas échéant, le pays dans lequel le cas de suspicion d'effet indésirable est survenu ;
- 5° l'âge et le sexe de la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constaté la suspicion d'effet indésirable ;
- 6° le mode d'application du produit cosmétique ou de tatouage sur lequel porte la recherche et les quantités effectivement appliquées ;
- 7° la date de début de la survenue de la suspicion d'effet indésirable ou si cette date n'est pas disponible, l'estimation la plus précise possible du temps écoulé entre le début d'application du produit cosmétique ou de tatouage et la survenue de la suspicion de l'effet indésirable ou lorsque la suspicion d'effet indésirable est survenue après l'arrêt de l'application, l'estimation la plus précise possible du temps écoulé entre la fin de l'application et la survenue de la suspicion d'effet indésirable ;
- 8° le cas échéant, le traitement médical administré et la durée du traitement ;
- 9° la description de la suspicion d'effet indésirable tel que déclaré au promoteur, et le cas échéant tel qu'interprété par le promoteur, ainsi que lorsque cela est approprié, le diagnostic proposé au regard des signes et symptômes ;
- 10° l'évolution du ou des suspicions d'effets indésirables graves : absence de séquelle, guérison, en cours d'amélioration, effet ayant entraîné des séquelles, évolution inconnue, décès. En cas de suspicions d'effets indésirables multiples, le promoteur mentionne l'évolution la plus grave ;
- 11° tout commentaire pertinent sur la suspicion d'effet indésirable grave, portant notamment sur :
 - l'évaluation de la causalité notamment en cas de désaccord entre le promoteur et l'investigateur,
 - l'effet direct ou l'interaction avec un autre produit, une pathologie étudiée ou encore avec un traitement médicamenteux ;
- 12° le cas échéant, le résultat de la levée de l'in su.

Chaque participant ne doit être mentionné qu'une seule fois, quel que soit le nombre d'effets indésirables rapportés pour chaque cas. S'il y a plus d'un effet, ils doivent tous être mentionnés, mais c'est l'effet indésirable le plus grave (signe, symptôme ou diagnostic), tel que jugé par le promoteur, qui apparaîtra en premier.

Il est possible qu'un même participant présente plusieurs effets indésirables à différentes reprises. De tels effets doivent faire l'objet de rapports séparés. Dans ce contexte, le même sujet pourrait alors apparaître plus d'une fois dans la liste, dans laquelle il serait souhaitable d'indiquer le lien avec les autres effets.

Le cas échéant, peuvent être établies, pour une même recherche, des listes distinctes de suspicions d'effets indésirables, présentées par produit cosmétique ou de tatouage.

3.5.3.2.2.2. Cas particuliers

Dans le cas où le promoteur conduirait plusieurs recherches biomédicales avec le même produit cosmétique ou de tatouage expérimenté en France ou dans la Communauté européenne, il ne transmet qu'un seul rapport de sécurité, sauf s'il s'agit d'un promoteur institutionnel justifiant de motifs sérieux qui l'empêchent de fournir ce rapport unique.

Celui-ci comprend :

- une analyse globale, concise, du profil de sécurité du produit cosmétique ou de tatouage expérimenté incluant toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité associées à son utilisation et une analyse de leurs conséquences éventuelles sur les personnes concernées par ces recherches ;
- un rapport de sécurité relatif à chacune de ces recherches.

3.5.3.2.3. Délai de transmission du rapport annuel de sécurité

Le délai de transmission des rapports annuels de sécurité est calculé à compter de la date de début de la recherche ou à la date de début de la première recherche dans la Communauté Européenne.

L'anniversaire de cette date est considéré comme la date limite pour inclure des données dans le rapport (date de clôture). Le promoteur transmet le rapport annuel dans les 60 jours qui suivent sa date de clôture, ou sur demande.

3.5.4. Comment informer les investigateurs ?

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-45

Le promoteur informe tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Si cela est approprié, l'information peut être regroupée et présentée sous forme de liste de suspicions d'EIG ou d'effet ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité, et transmise selon une périodicité adaptée à la nature de la recherche et du nombre de cas de suspicions d'EIG ou d'effet ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité.

Cette liste doit être accompagnée d'un résumé du profil de sécurité actualisé du produit cosmétique ou de tatouage expérimental.

Dans le cas de recherches menées en insu, la liste doit présenter les données de toutes les suspicions d'EIG ou d'effet ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité, quel que soit le produit utilisé (actif ou placebo). Ainsi, si possible et applicable, l'insu est maintenu, permettant d'éviter de révéler des informations aux investigateurs concernant l'identification du produit cosmétique ou de tatouage.

En cas de survenue de fait significatif relatif à la sécurité, soit après réception d'un rapport individuel, soit après examen des données globales, le promoteur en informe tous les investigateurs, dès que possible.

Un problème de sécurité ayant un impact sur la conduite de la recherche, y compris la suspension d'étude ou la décision d'amender le protocole pour raison de sécurité, est également rapporté aux investigateurs.

3.5.5. Déclaration des données de sécurité après la fin de la recherche dans la Communauté européenne

Références législatives et réglementaires

Article R. 1123-60

Après la fin de la recherche, tout fait nouveau susceptible d'avoir un impact significatif sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche doit être rapporté à l'Afssaps par le promoteur qui doit préciser les mesures appropriées qu'il envisage de mettre en place.

3.6. ROLE DE L'AFSSAPS

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-11
Article R. 1123-40

La loi précise que :

- l'Afssaps peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche ;
- en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'Afssaps estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation de recherche biomédicale ou ne respectent pas les dispositions relatives aux recherches biomédicales, elle peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

Le décret précise que l'Afssaps met en œuvre le système de vigilance relatif aux recherches biomédicales. Elle prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes.

3.7. ROLE DU CPP

Références législatives et réglementaires

Article L. 1123-10
Article R. 1123-40

La loi précise que le CPP s'assure, si nécessaire, que les personnes ont été informées des EI qui lui auront été déclarés, et qu'elles confirment leur consentement.

Le CPP peut demander des informations complémentaires en cas de décès d'une personne participant à la recherche.

IV. FIN DE RECHERCHE

REFERENCES LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES			
	Titre abrégé	Titre complet	Publication
DROIT FRANCAIS	Loi du 9 août 2004	Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique (Article L. 1123-11 du CSP)	JORF du 11 août 2004
	Décret du 26 avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1 ^{er} du titre II du livre 1 ^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) – (Article R. 1123-59 du CSP).	JORF du 27 avril 2006
	Arrêté Fin / Rapport final	Arrêté du 25 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final de la recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou un produit de tatouage.	JORF du 9 septembre 2006

La fin de recherche doit être déclarée à l'Afssaps, selon les modalités détaillées ci-après, par :

1. le promoteur ;
2. ou le représentant légal du promoteur ;
3. ou la personne ou organisme délégué par le promoteur ou son représentant légal pour soumettre la déclaration.

Ce chapitre ne traite que des fins de recherches définitives et non des interruptions temporaires dont la déclaration à l'Afssaps est assujettie à des modalités définies dans la partie II « modifications de recherche » de cet avis aux promoteurs (cf. paragraphes 2.2.2.4.4.1. et 2.2.2.4.4.2.).

4.1. DEFINITION DE LA FIN DE LA RECHERCHE

D'une façon générale, la fin de recherche correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne qui s'y prête.

Toute autre définition de la fin de recherche qui pourrait être attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de l'essai.

En cours de recherche, toute modification de cette définition doit faire l'objet d'une demande de modification substantielle de la recherche, selon les modalités précisées dans la partie II « modifications de recherche » de cet avis aux promoteurs.

4.2. QUAND DECLARER LA FIN DE RECHERCHE ?

Le promoteur doit déclarer à l'Afssaps la fin de recherche dans deux types de situations :

- lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu) ;
- lorsque la recherche est arrêtée de façon prématurée (arrêt anticipé).

4.2.1. En cas de fin de recherche à son terme prévu

Le promoteur établit une déclaration de fin de recherche dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche :

- lorsque la recherche est terminée en France ;
- ainsi que, si la recherche est multinationale, lorsqu'elle est terminée dans l'ensemble des pays où elle est menée, qu'il s'agisse de pays situés au sein ou en dehors de la Communauté européenne.

Pour une même recherche menée dans plusieurs pays, le promoteur peut donc être amené à adresser à l'Afssaps deux déclarations de fin de recherche, hormis le cas où la recherche prend fin simultanément en France et dans tous les autres pays concernés.

4.2.2. En cas de fin anticipée de la recherche

Si la recherche biomédicale est arrêtée (définitivement) de façon anticipée, le promoteur déclare cet arrêt dans un délai de 15 jours et indique les raisons qui le motivent.

A titre d'exemple, une recherche doit faire l'objet d'une déclaration d'arrêt anticipé dans les situations suivantes :

- la recherche ne débute pas malgré l'obtention de l'autorisation de l'Afssaps et de l'avis favorable d'un CPP ;
- la recherche est définitivement arrêtée par le promoteur après avoir été temporairement interrompue ;
- la recherche a été suspendue par l'Afssaps.

Pour mémoire [cf. § 2.2.2.4.4.1 partie II « modifications de recherche » de l'avis aux promoteurs] : en cas d'interruption temporaire d'une recherche biomédicale, le promoteur en informe immédiatement l'Afssaps et lui adresse, au plus tard dans les 15 jours suivant la date de cette interruption, une demande de modification substantielle notifiant cette interruption temporaire. Si, ultérieurement, cet arrêt temporaire s'avérait être un arrêt définitif, le promoteur devrait alors adresser à l'Afssaps une déclaration de fin de recherche anticipée.

4.3. COMMENT DECLARER LA FIN DE RECHERCHE ?

4.3.1. Contenu du dossier de déclaration de fin de recherche.

Le promoteur adresse à l'Afssaps un dossier comportant les deux éléments suivants :

- un courrier précisant :
 - le numéro d'enregistrement de la recherche attribué par l'Afssaps ;
 - le nombre total de personnes incluses dans la recherche en France ;
- le formulaire de déclaration de fin de recherche disponible sur le site internet de l'Afssaps (cf. Tome 2 - fiche "Formulaire de déclaration de fin de recherche biomédicale").

4.3.2. Modalités de soumission du dossier de déclaration de fin de recherche.

Le dossier doit être transmis à l'Afssaps, par voie électronique ou par courrier, selon les mêmes modalités que celles décrites au § 1.2.2.3. de la partie I « commencement de la recherche » de cet avis aux promoteurs, en précisant en objet la mention « fin de recherche ».

4.4. CAS PARTICULIER : ARRET D'UNE RECHERCHE DEBUTEE DANS UN PAYS AUTRE QUE LA FRANCE ET DONT LA DEMANDE D'ARB EST EN COURS D'INSTRUCTION AUPRES DE L'AFSSAPS

Une recherche internationale peut avoir débuté en dehors du territoire national, alors que la demande d'autorisation de cette recherche est en cours d'instruction auprès de l'Afssaps.

Si, quelle qu'en soit la raison, la recherche menée dans cet autre pays est arrêté prématurément, son promoteur :

- ne doit alors pas adresser une déclaration de fin de recherche ;
- mais doit, s'il ne souhaite pas mener la recherche en France, préciser à l'Afssaps qu'il retire sa demande d'ARB conformément aux modalités de retrait d'une telle demande détaillées au § 1.2.3.5. de la partie I « commencement de la recherche » de cet avis aux promoteurs.

V. RESULTATS DE LA RECHERCHE

REFERENCES LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES			
	Titre abrégé	Titre complet	Publication
DROIT FRANCAIS	Décret du 26 avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1 ^{er} du titre II du livre 1 ^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) – (Article R. 1123-60 du CSP)	JORF du 27 avril 2006
	Arrêté Fin / Rapport final	Arrêté du 25 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final de la recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou un produit de tatouage.	JORF du 9 septembre 2006
	Arrêté Répertoire		A paraître

5.1. RESULTATS DE LA RECHERCHE : RAPPORT FINAL ET RESUME DU RAPPORT FINAL

Références réglementaires

Arrêté Fin / Rapport final

Le promoteur établit un rapport final de la recherche, ainsi qu'un résumé de ce rapport final.

5.1.1. Rapport final

Le rapport final de la recherche biomédicale doit comprendre les informations suivantes :

- une identification précise du ou des produits cosmétiques ou de tatouage faisant l'objet de la recherche ;
- une description des objectifs principaux et secondaires de la recherche ;
- une description des personnes se prêtant à la recherche ;
- une description de la méthodologie et de la conception de la recherche biomédicale ;
- une description des situations non conformes au protocole ;
- une évaluation de la sécurité qui prend en compte notamment les effets indésirables ;
- une appréciation critique de la recherche en relation avec ses objectifs ;
- les résultats de la recherche, notamment une analyse descriptive ou statistique des données.

Le rapport final doit prendre en considération les données de toutes les personnes s'étant prêtées à la recherche.

Le rapport final est établi dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche (fin prévue ou anticipée). Il n'est pas adressé à l'Afssaps, mais est tenu à sa disposition.

5.1.2. Résumé du rapport final

Le contenu du résumé du rapport final, ou résumé des résultats de la recherche, est détaillé dans le tome 2 - fiche « résumé du rapport final ». Les informations devant y figurer sont celles qui concernent l'ensemble de la recherche, et non uniquement celles se rapportant à la France.

Le résumé du rapport final doit faire l'objet d'une transmission à l'Afssaps selon les modalités détaillées ci-après.

5.2. MODALITES DE TRANSMISSION DU RESUME DU RAPPORT FINAL (RESUME DES RESULTATS DE LA RECHERCHE) A L'AFSSAPS

5.2.1. Quand ?

Le promoteur transmet le résumé des résultats de la recherche à l'Afssaps dans un délai d'un an suivant la fin de celle-ci dans l'ensemble des pays où elle a été menée.

5.2.2. Comment ?

5.2.2.1. Contenu du résumé

Le promoteur adresse à l'Afssaps un dossier comportant les documents suivants :

a) un courrier précisant :

- le nom du promoteur ;
- le titre de la recherche ;
- le numéro d'enregistrement de la recherche attribué par l'Afssaps ;
- le nombre de personnes effectivement incluses en France dans la recherche ;

b) le résumé du rapport final ;

c) une brève description des résultats globaux de la recherche sous format libre facilement compréhensible et rédigé en français, destiné au répertoire des recherches biomédicales (cf. chapitre VI "Répertoire des recherches biomédicales autorisées").

5.2.2.2. Modalités de soumission du résumé

Le dossier doit être transmis à l'Afssaps, par voie électronique ou par courrier, selon les mêmes modalités que celles décrites au § 1.2.2.3. de la partie I « commencement de la recherche » de cet avis aux promoteurs, en précisant en objet la mention « résumé du rapport final ».

VI. REPERTOIRE DES RECHERCHES BIOMEDICALES AUTORISEES

REFERENCES LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES			
	Titre abrégé	Titre complet	Publication
DROIT FRANCAIS	Loi du 9 août 2004	Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique (Article L. 1121-15 du CSP).	JORF du 11 août 2004
	Décret du 26 avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1 ^{er} du titre II du livre 1 ^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) (Article R. 1121-17 du CSP).	JORF du 27 avril 2006
	Arrêté Répertoire		A paraître
	Arrêté ARB	Arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.	JORF du 26 août 2006
	Arrêté Fin / Rapport final	Arrêté du 25 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final de la recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou un produit de tatouage.	JORF du 9 septembre 2006

Après publication et entrée en vigueur de l'arrêté fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des produits cosmétiques ou de tatouage, l'Afssaps mettra en place et diffusera ce répertoire.

Par recherches autorisées, on entend les recherches autorisées par l'Afssaps et qui ont obtenu un avis favorable d'un CPP.

Ce répertoire sera librement accessible sur le site internet de l'Afssaps à l'adresse suivante : www.afssaps.sante.fr.

Il est à noter que le promoteur d'une recherche peut s'opposer, pour des motifs légitimes, à la diffusion d'informations relatives à la recherche sur le répertoire.