

Partie réglementaire

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre Ier : Principes généraux

Section 1 : Définitions.

Article R1121-1

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

Les autres catégories de recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 font l'objet, en tant que de besoin, d'une définition prise par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Article R1121-2

Les recherches non interventionnelles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle sans procédure inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance et qui se conforment :

1° Pour les recherches portant sur les médicaments, à l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 ;

2° Pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, à l'utilisation prévue dans le cadre du marquage CE telle que mentionnée, notamment, lorsqu'elle existe dans la notice d'instruction pour les dispositifs médicaux, dans la notice d'utilisation pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, ou à défaut sur l'étiquetage ;

3° Pour les recherches portant sur les produits sanguins labiles, à la décision mentionnée au 1° de l'article L. 1221-8 ;

4° Pour les recherches portant sur les tissus issus du corps humain et sur les préparations de thérapie cellulaire, à l'autorisation mentionnée à l'article L. 1243-2 ;

5° Les recherches non interventionnelles portant sur les produits cosmétiques ou les produits de tatouage se définissent comme toute étude menée chez des volontaires sains, à l'aide de méthodes d'investigations à risque négligeable, sur des produits dont la sécurité d'emploi est établie, lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions normales d'emploi ou selon des méthodes reproduisant ces conditions.

A l'exception des recherches définies au sixième alinéa du présent article, la décision de prescription ou d'utilisation des produits mentionnés ci-dessus est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci.

Section 2 : Dispositions financières.

Article R1121-3

Pour l'application du 2° du III de l'article L. 1121-16-1, le promoteur peut, dès lors qu'il dispose d'un avis favorable du comité de protection des personnes, demander aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale la prise en charge à titre dérogatoire par les caisses d'assurance maladie des médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés ou produits faisant l'objet de la recherche, lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans les conditions ouvrant droit au remboursement. Un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale pris après avis de la Haute Autorité de santé et de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie précise les données devant être communiquées par le promoteur à l'appui de sa demande de prise en charge.

La décision des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale portant sur la prise en charge des médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés ou des produits faisant l'objet de la recherche est prise sur avis conforme de la Haute Autorité de santé et du directeur de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie. Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale les saisissent dès réception de la demande.

Ceux-ci disposent de deux mois pour transmettre leur avis à compter de la date de la saisine.

Lorsque les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale prennent une décision favorable, les médicaments ou produits sont alors pris en charge dans les conditions prévues aux articles R. 160-5 et R. 160-8 du code de la sécurité sociale.

En cas d'avis défavorable, la décision de refus de prise en charge est communiquée au promoteur dans les trois mois à compter de la réception de la demande par les ministres. Cette décision est motivée et comporte les voies et délais de recours qui leur sont applicables

Section 3 : Assurance des promoteurs de recherches

Article R1121-4

Les contrats d'assurance des recherches mentionnées au 1° et au 2° de l'article L. 1121-1 garantissant, dans les conditions prévues à l'article L. 1121-10, les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant ne peuvent pas déroger aux dispositions définies à la présente section, sauf dans un sens plus favorable à l'intérêt des victimes ou de leurs ayants droit.

Article R1121-5

Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-4 ne peuvent prévoir de clauses excluant de la garantie les dommages subis par les victimes ou leurs ayants droit que dans les cas suivants :

1° Les recherches n'ont pas lieu dans les conditions prévues aux deuxième et troisième alinéas de l'article L. 1121-3, telles qu'elles ont été approuvées par le comité de protection des personnes en application de l'article L. 1123-7 et, le cas échéant, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

2° Le consentement des personnes qui se prêtent à la recherche n'est pas recueilli dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1, L. 1122-1-3 ou L. 1122-2 ;

3° La recherche est réalisée sans que l'avis favorable du comité de protection des personnes et, le cas échéant, l'autorisation de l'autorité compétente prévus aux articles L. 1123-6 et L. 1123-8 aient été obtenus ;

4° Les dispositions de l'article L. 1121-13 ne sont pas respectées ;

5° La recherche a lieu en dépit d'une décision d'interdiction ou de suspension prise par l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12.

Article R1121-6

Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-4 ne peuvent pas stipuler des garanties d'un montant inférieur à :

1° 1 000 000 euros par victime ;

2° 6 000 000 euros par protocole de recherche ;

3° 10 000 000 euros pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

Article R1121-7

Les contrats mentionnés à l'article R. 1121-4 peuvent prévoir une franchise par victime.

Article R1121-8

L'assureur ne peut pas opposer à la victime ou à ses ayants droit :

1° Le fait que la recherche a été réalisée alors que le consentement n'avait pas été donné dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1, L. 1122-1-3 ou L. 1122-2 ou avait été retiré ;

2° La franchise prévue à l'article R. 1121-7 ;

3° La réduction proportionnelle de l'indemnité prévue à l'article L. 113-9 du code des assurances ;

4° La déchéance du contrat.

Toutefois, il peut exercer une action en remboursement des sommes versées à la victime ou à ses ayants droit et payées au lieu et place de l'assuré.

Article R1121-9

La souscription des contrats mentionnés à l'article R. 1121-4 est justifiée par la production d'une attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie.

Cette attestation comporte les mentions suivantes :

1° Les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables ;

2° La raison sociale de l'entreprise d'assurance ;

3° Le numéro du contrat d'assurance ;

4° La dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat ;

5° La dénomination précise de la recherche couverte par l'assurance telle que prévue dans la demande d'autorisation avec son numéro d'enregistrement, les dates prévisionnelles de début et de fin de la recherche ainsi que le nombre de personnes qu'il est prévu d'inclure et le nom du promoteur.

Section 4 : Conditions d'autorisation de certains lieux de recherche

Article R1121-10

La délivrance de l'autorisation de lieu prévue au deuxième alinéa de l'article L. 1121-13 est subordonnée au respect des conditions suivantes :

1° La possibilité d'assurer une surveillance adaptée des personnes se prêtant à la recherche et, en cas d'urgence, les soins d'urgence ainsi qu'un transfert immédiat dans un service de soins approprié ;

2° Le cas échéant, un nombre de lits en rapport avec les activités prévues ;

3° Une organisation permettant d'assurer la conservation et la confidentialité des données et des informations relatives aux recherches et aux personnes qui s'y prêtent et, le cas échéant :

a) De recueillir, de préparer et de conserver des échantillons biologiques ;

b) D'entreposer, dans des conditions appropriées de conservation, les produits utilisés au cours de la recherche ;

c) D'assurer la maintenance des équipements et dispositifs médicaux et le contrôle de qualité des équipements et des dispositifs médicaux tels que mentionnés à l'article R. 5212-26 ;

d) En cas de préparation de repas, de disposer de locaux séparés réservés à cet effet ;

4° Les conditions d'aménagement, d'équipement, d'hygiène, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans ces lieux de recherches permettant d'assurer la sécurité des personnes et la qualité des données recueillies, et qui sont précisées, en tant que de besoin, par arrêté du ministre chargé de la santé ;

5° La mise en place d'un système d'assurance de la qualité ;

6° Lorsque l'autorisation inclut les opérations prévues au quatrième alinéa de l'article L. 1121-13, le lieu dispose :

a) D'un pharmacien justifiant d'une expérience pratique d'au moins un an en matière de conditionnement et d'étiquetage de médicaments expérimentaux ;

b) De locaux, de moyens en équipements et personnels adaptés aux activités d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage des médicaments expérimentaux ainsi que des opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches menées dans ces lieux.

Dans le cas de recherches pratiquées en ambulatoire, des dispositions sont prévues pour assurer les mêmes garanties de sécurité.

Lorsque la recherche porte sur des personnes malades dont l'état de santé nécessite une hospitalisation, la recherche ne peut avoir lieu en dehors d'un établissement de santé.

Article R1121-11

Les opérations mentionnées au quatrième alinéa de l'article L. 1121-13 ne peuvent être effectuées dans les lieux régis par la présente section que lorsque les recherches envisagées ne permettent pas de réaliser ces opérations dans un établissement pharmaceutique autorisé au titre de l'article L. 5124-1.

Les catégories de recherches correspondantes sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Ces opérations ne peuvent être effectuées que sur des lots de médicaments fabriqués ou importés dans les conditions prévues aux articles R. 5124-49 à R. 5124-57-6.

Article R1121-12

La demande d'autorisation est adressée au directeur général de l'agence régionale de santé, ou au ministre de la défense lorsque les recherches sont réalisées dans des lieux relevant de son autorité, qui en accuse réception.

Elle comporte les éléments suivants :

1° Les nom, qualités et fonctions du demandeur ;

2° Les nom, adresse et localisation du lieu de recherches ;

3° La nature des recherches envisagées ;

4° La description précise des éléments mentionnés à l'article R. 1121-10 ;

5° Les coordonnées du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence ;

6° Les nom, diplôme et expérience du pharmacien mentionné au quatrième alinéa de l'article L. 1121-13.

Le contenu du dossier de demande d'autorisation est précisé par arrêté du ministre chargé de la santé.

Le silence gardé par l'administration dans un délai de quatre mois à compter de la réception de la demande complète vaut rejet de la demande.

Article R1121-13

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1121-13 est délivrée après enquête effectuée par un médecin inspecteur de santé publique ou un inspecteur de l'agence régionale de santé ayant la qualité de médecin et, lorsque les recherches impliquent l'emploi de médicaments ou de dispositifs médicaux stériles, un pharmacien inspecteur de santé publique ou un inspecteur de l'agence régionale de santé ayant la qualité de pharmacien. Le ministre de la défense est préalablement averti de leur visite lorsque la recherche est réalisée dans un lieu relevant de son autorité.

En tant que de besoin, ces inspecteurs vérifient que les conditions d'aménagement, d'équipements, d'hygiène, de fonctionnement et d'entretien des lieux autorisés sont conformes aux dispositions du présent livre et des livres I et II de la cinquième partie du présent code.

Cette autorisation est délivrée pour une durée de sept ans. Toutefois, lorsque des essais cliniques de première administration à l'homme d'un médicament doivent se dérouler dans ce lieu, cette autorisation est délivrée pour une durée de trois ans. Les agences régionales de santé rendent publiques les autorisations qu'elles délivrent sur leur site internet.

Article R1121-14

Toute modification relative aux éléments énumérés à l'article R. 1121-12 nécessite la délivrance d'une nouvelle autorisation qui fait l'objet d'une demande complète dans les formes prévues à l'article R. 1121-12, accompagnée des justifications appropriées. Le silence gardé par l'administration, au-delà de deux mois à compter de la réception de la nouvelle demande, vaut autorisation, sauf suspension de ce délai par l'autorité administrative avant épuisement de ce délai.

Article R1121-15

L'autorisation peut être retirée ou suspendue par l'autorité qui l'a délivrée si les conditions d'aménagement, d'équipement, d'hygiène, d'entretien ou de fonctionnement ne sont plus adaptées à la nature des recherches ou compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations.

En cas d'urgence, l'autorité qui a délivré l'autorisation peut, sans formalité préalable, la suspendre et adresse dans ce cas au titulaire de l'autorisation une mise en demeure assortie d'un délai raisonnable par laquelle elle

lui signifie les mesures correctives à prendre. Passé ce délai, l'autorisation est retirée si les mesures prescrites n'ont pas été prises.

La décision de retrait ou de suspension de l'autorisation est transmise pour information à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine.

Section 5 : Répertoire des recherches impliquant la personne humaine

Section 6 : Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Article R1121-16

Le fichier national mentionné à l'article L. 1121-16 est géré par le ministre chargé de la santé et est alimenté par les investigateurs des recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1. Sa mise en oeuvre et ses modalités sont déterminées dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Lorsque le comité de protection des personnes demande, conformément au deuxième alinéa de l'article L. 1121-16, d'inscrire dans le fichier des personnes qui participent à une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1, il détermine pour ces personnes une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion.

Partie réglementaire

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre II : Consentement de la personne

Partie réglementaire

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre III : Comité de protection des personnes, commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et autorité compétente

Section 1 : Comités de protection des personnes

Sous-section 1 : Conditions d'agrément

Article R1123-1

L'agrément d'un comité est délivré par le ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'agence régionale de santé de la région concernée. La demande d'agrément mentionne l'adresse du siège social du comité et est accompagnée d'un budget prévisionnel et, pour les demandes de renouvellement, d'un rapport d'activité pour la période écoulée depuis le précédent agrément. Le contenu du budget prévisionnel et du rapport d'activité est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé. Les demandes de renouvellement d'agrément sont adressées au plus tard trois mois avant l'expiration de l'agrément en cours.

L'agrément est délivré pour une durée de six ans.

Le renouvellement de l'agrément est prononcé dans les mêmes formes.

Article R1123-2

Toute modification concernant les informations mentionnées à l'article R. 1123-1 est communiquée par le président du comité au directeur général de l'agence régionale de santé.

Article R1123-3

Lorsque le ministre chargé de la santé envisage de retirer l'agrément d'un comité, il en informe le directeur général de l'agence régionale de santé, qui le notifie au président du comité. Ce dernier dispose d'un délai de trente jours pour faire valoir ses observations.

Le retrait d'agrément est prononcé après avis du directeur général de l'agence régionale de santé.

Sous-section 2 : Composition et nomination

Article R1123-4

Les comités de protection des personnes comprennent quatorze membres titulaires répartis en deux collèges :

I. - Le premier collège est composé de :

1° Quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche impliquant la personne humaine, dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie ;

2° Un médecin généraliste ;

3° Un pharmacien hospitalier ;

4° Un infirmier ;

II. - Le deuxième collège est composé de :

1° Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;

2° Un psychologue ;

3° Un travailleur social ;

4° Deux personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique ;

5° Deux représentants des associations agréées conformément aux dispositions de l'article L. 1114-1.

Chaque comité comporte parmi ses membres une personne qualifiée en matière de protection des données conformément à l'article L. 1123-7.

Des membres suppléants en nombre égal au nombre de membres titulaires sont désignés pour chaque catégorie dans les mêmes conditions.

Article R1123-5

Nul ne peut être membre, à titre de titulaire ou de suppléant, de plus d'un comité de protection des personnes.

Nul ne peut être membre d'un comité de protection des personnes, à titre de titulaire ou de suppléant s'il exerce des fonctions exécutives au sein d'un établissement promoteur de recherches.

Article R1123-6

Afin de procéder à la nomination des membres du comité par le directeur général de l'agence régionale de santé, un appel à candidatures pour chacune des catégories mentionnées à l'article R. 1123-4 est diffusé par tout moyen approprié.

Article R1123-7

Le mandat des membres des comités est de trois ans renouvelable et prend fin au terme de l'agrément du comité.

Article R1123-8

En cas de vacance d'un siège survenant en cours de mandat, le remplacement intervient dans les mêmes conditions que la nomination pour la durée du mandat restant à courir.

Article R1123-9

Au-delà de trois absences consécutives non justifiées d'un membre titulaire aux séances du comité, ce membre est réputé démissionnaire. Le directeur général de l'agence régionale de santé procède à son remplacement dans les conditions prévues à l'article R. 1123-8.

Article R1123-10

Les membres titulaires élisent parmi eux le président du comité à la majorité absolue des présents. Si cette majorité n'a pu être atteinte à l'issue de deux tours de scrutin, le président est élu à la majorité relative. En cas de partage égal des voix entre les deux candidats les mieux placés, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge de ces deux candidats. Le vice-président est élu dans les mêmes conditions.

Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

Si le président fait partie du premier collège mentionné à l'article R. 1123-4, le vice-président est élu parmi les membres du deuxième collège et inversement.

La durée du mandat du président et du vice-président est de trois ans renouvelable une fois.

Sous-section 3 : Organisation et fonctionnement

Article R1123-11

Pour être valables, les délibérations du comité requièrent la présence de sept membres au moins, dont au moins trois appartiennent au premier collège mentionné à l'article R. 1123-4 comprenant au moins une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie y compris lorsqu'ils prennent part aux débats au moyen d'une conférence téléphonique ou audiovisuelle et trois appartiennent au deuxième collège comprenant au moins un représentant des associations agréées conformément aux dispositions de l'article L. 1114-1.

Article R1123-12

Le président ou, en son absence, le vice-président fixe l'ordre du jour des séances du comité.

Les séances du comité ne sont pas publiques. Le membre suppléant siège aux séances du comité en l'absence du membre titulaire.

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, au sens de l'article R. 1123-11 sur rapport d'un membre de chacun des collèges mentionnés à l'article R. 1123-4 désigné par le président et, le cas échéant, d'un expert appelé à participer aux travaux du comité dans les conditions prévues dans l'article R. 1123-13 ou d'un des spécialistes mentionnés à l'article R. 1125-19.

Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre sauf lorsque les membres prennent part aux débats au moyen d'une conférence téléphonique ou audiovisuelle.

En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

Si un membre du comité prend part à une délibération en violation des dispositions du dernier alinéa de l'article L. 1123-3, le président ne prend pas en compte son vote.

Article R1123-13

Le comité peut associer à ses travaux un ou plusieurs experts, sans voix délibérative, dont la compétence particulière est exigée par la nature du projet de recherche.

Lorsque la recherche porte sur un produit de santé émettant des rayonnements ionisants ou met en œuvre des rayonnements ionisants, le comité fait appel à une personne qualifiée en matière de radioprotection si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste.

Lorsqu'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 porte sur la première administration à l'homme ou utilisation chez l'homme d'un produit de santé mentionné à l'article L. 5311-1, le comité fait appel à un expert en la matière si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste.

L'avis des experts doit faire l'objet d'un rapport écrit.

Les experts et les spécialistes mentionnés à l'article R. 1123-14 et R. 1125-19 sont également tenus aux obligations de déclarations mentionnées à l'article L. 1451-1. Ces déclarations sont également annexées au rapport d'activité mentionné à l'article R. 1123-19.

Article R1123-14

Lorsque le projet de recherche porte sur des personnes mineures de moins de seize ans, le comité s'adjoit la compétence d'un pédiatre si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste. De même, lorsque le projet de recherche porte sur des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, le comité s'adjoit une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernées si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste.

Ces spécialistes participent aux séances du comité pour les besoins de la recherche considérée et prennent part aux délibérations relatives à cette recherche.

Article R1123-15

Le comité adopte un règlement intérieur conforme à un document type défini par arrêté du ministre chargé de la santé. Ce règlement est transmis à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine qui s'assure de cette conformité et le rend public.

Article R1123-16

Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant une période de vingt-cinq ans après la fin de la recherche ou son interruption anticipée.

Article R1123-17

Chaque comité a son siège dans un établissement public avec le représentant légal duquel le directeur général de l'agence régionale de santé et le comité de protection des personnes passe convention aux fins de mettre

à la disposition du comité les moyens en locaux, matériels et personnel assurant les fonctions de secrétariat nécessaires pour assurer sa mission moyennant une rémunération forfaitaire.

Article R1123-18

Les fonctions de membre d'un comité de protection des personnes sont exercées à titre gracieux.

Les membres du comité qui subissent une perte de revenu du fait de leur participation aux séances, les experts, les spécialistes et les rapporteurs bénéficient d'une indemnité dont le montant et les conditions sont fixés par arrêté des ministres chargés du budget et de la santé.

Les fonctions de membres, d'experts ou de spécialistes ouvrent droit aux indemnités pour frais de déplacement et de séjour dans les conditions prévues par la réglementation applicable aux fonctionnaires de l'Etat.

Article R1123-19

I.-Par dérogation aux dispositions de l'article 3 du décret n° 2012-1246 du 7 novembre 2012 relatif à la gestion budgétaire et comptable publique, les comités de protection des personnes sont soumis au régime budgétaire, financier et comptable défini par les titres Ier et III de ce même décret, à l'exception des 1° et 2° de l'article 175, des articles 178 à 185, 204 à 208, de la dernière phrase de l'article 210 et des articles 215 à 228, sous réserve des articles R. 1123-19-1 à R. 1123-19-3 ci-après.

II.-Les membres du comité de protection des personnes, réunis dans les conditions prévues à l'article R. 1123-11, exercent les attributions de l'organe délibérant pour l'application des dispositions du décret du 7 novembre 2012 précité.

III.-Les comités de protection des personnes sont soumis aux dispositions du décret n° 55-733 du 26 mai 1955 relatif au contrôle économique et financier de l'Etat.

Article R1123-19-1

I. - Les membres du comité, réunis dans les conditions prévues à l'article R. 1123-11, délibèrent sur proposition du président du comité sur :

- 1° Le budget initial, au plus tard le 1er novembre de l'année civile précédant celle pour laquelle il est établi ;
- 2° Le ou les budgets rectificatifs ;
- 3° Le compte financier ;
- 4° Le rapport d'activité.

Les délibérations du comité sont adoptées à la majorité simple des membres présents. Les conditions de vote et de partage des voix prévues à l'article R. 1123-12 sont applicables.

II. - Avant le 7 novembre de l'année civile précédant celle pour laquelle il est établi, chaque comité adresse au directeur général de l'agence régionale de santé le budget initial. Le directeur général de l'agence régionale de santé le transmet au ministre chargé de la santé et au ministre chargé du budget accompagné de son avis au plus tard le 30 novembre de la même année.

Par dérogation à l'article 176 du décret n° 2012-1246 du 7 novembre 2012 relatif à la gestion budgétaire et comptable publique, dans le cas où aucune décision expresse n'a été notifiée dans le délai d'un mois à compter du 1er décembre, le budget initial est réputé approuvé.

III. - Le ou les budgets rectificatifs sont adressés au directeur général de l'agence régionale de santé, qui communique ce ou ces documents au ministre chargé de la santé et au ministre chargé du budget. Le délai dont dispose le directeur général de l'agence régionale de santé pour adresser son avis au ministre chargé de la santé et au ministre chargé du budget est ramené à dix jours à compter de la réception du budget rectificatif.

Par dérogation à l'article 176 du décret du 7 novembre 2012 précité, dans le cas où aucune décision expresse n'a été notifiée dans le délai de vingt-cinq jours à compter de la réception de sa transmission au directeur général de l'agence régionale de santé, le ou les budgets rectificatifs sont réputés approuvés.

IV. - Le compte financier est adressé au ministre chargé de la santé et au ministre chargé du budget pour approbation. Il est adressé simultanément au directeur général de l'agence régionale de santé.

V. - Le rapport d'activité est joint au compte financier. Le contenu du rapport d'activité est défini par arrêté du ministre chargé de la santé et rendu public sur le site internet de l'agence régionale de santé.

Article R1123-19-2

Le président du comité de protection des personnes est ordonnateur des dépenses et des recettes.

Article R1123-19-3

L'agent comptable du comité de protection des personnes est nommé par arrêté du ministre chargé du budget.

Sous-section 4 : Procédure d'avis.

Article R1123-20

La demande d'avis sur un projet de recherche impliquant la personne humaine est adressée au secrétariat de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine prévu à l'article D. 1123-34 par le promoteur, par tout moyen permettant de conférer à cette demande date certaine.

La désignation du comité compétent est réalisée par le secrétariat de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine dans les conditions prévues à l'article D. 1123-34.

Le dossier de demande comprend :

1° Un dossier administratif ;

2° Un dossier sur la recherche impliquant la personne humaine comportant notamment le protocole constitué par un document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche ainsi que, le cas échéant, brochure pour l'investigateur.

Le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis sont précisés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches relevant de sa compétence.

Article R1123-21

Outre les demandes d'avis sur les projets initiaux de recherches impliquant la personne humaine, le comité se prononce :

1° Sur les projets de modifications substantielles ;

2° En application du deuxième alinéa de l'article L. 1211-2 ;

3° En application du deuxième alinéa de l'article L. 1131-1-1.

Article R1123-22

En cas d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement de finalité par rapport au consentement initialement donné, le comité, le cas échéant, vérifie que le promoteur s'est assuré de l'absence d'opposition des personnes, conformément à l'article L. 1211-2.

Article R1123-23

I.-Le comité saisi des demandes d'avis se prononce dans un délai de quarante-cinq jours.

Ce délai court à compter de la date de réception, notifiée dans un délai de dix jours suivant la réception du dossier complet au demandeur par la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine. Si le dossier n'est pas complet, le comité notifie dans ce délai au promoteur une liste des documents manquants et lui fixe un délai pour les transmettre. En l'absence de réponse dans ce délai le demandeur est réputé avoir renoncé à sa demande.

Le comité peut, une fois qu'il dispose du dossier complet, formuler une seule demande d'informations complémentaires qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier. Il peut également demander de manière itérative une modification du projet portant sur ces points.

Lorsqu'elles concernent des recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1, ces demandes sont transmises par le promoteur à l'autorité compétente, pour information, dès qu'il a connaissance de ces demandes. Dans ces hypothèses, le délai de réponse imparti au comité mentionné au premier alinéa ci-dessus est porté à soixante jours. Ce délai est suspendu par la demande d'informations complémentaires ou la demande de modifications formulée par le comité de protection des personnes jusqu'à réception des éléments demandés.

II.-Les demandes d'avis sur les recherches mentionnées au 2° ou au 3° de l'article L. 1121-1 et les demandes de modifications substantielles des recherches impliquant la personne humaine font l'objet d'une procédure allégée d'évaluation par le comité de protection des personnes.

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

Ce comité se réunit y compris au moyen d'une conférence téléphonique ou audiovisuelle et rend son avis sur rapport d'un des membres désignés par le président à la majorité simple des membres dans un délai de quarante-cinq jours.

Ce comité peut renvoyer en séance plénière un dossier en raison notamment de sa complexité ou si le comité envisage de rendre un avis défavorable.

III.-Sur la demande du comité de protection des personnes y compris lorsqu'il se réunit dans les conditions fixées au II, le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet, éventuellement accompagné de l'investigateur ou, le cas échéant, de l'investigateur coordonnateur, peut être entendu par le comité. Dans ce cas, le comité, par décision du président, soit l'entend en comité plénier ou en comité restreint, soit le fait entendre par le rapporteur désigné. Cette audition peut être réalisée au moyen d'une conférence téléphonique ou audiovisuelle et la convocation à cette audition doit être notifiée au moins sept jours avant la date prévue.

IV.-Le comité de protection des personnes transmet pour information à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les avis défavorables qu'il rend.

Article R1123-24

L'avis du comité comporte :

1° L'identification et l'intitulé de la recherche ;

2° Le nom de l'investigateur ou, le cas échéant, de l'investigateur coordonnateur ;

3° Le nom du promoteur ;

4° L'identification datée des documents sur lesquels le comité s'est prononcé, et notamment le protocole, le document d'information mentionné à l'article L. 1122-1 et, le cas échéant, la brochure pour l'investigateur ;

5° Le cas échéant, l'identification des modifications intervenues en cours d'instruction du dossier ou après le commencement de la recherche ;

6° Le lieu où se déroule la recherche, lorsqu'il est soumis à autorisation ;

7° La date de la séance durant laquelle l'avis a été rendu et le nom des personnes ayant délibéré sur le projet, la catégorie à laquelle ils appartiennent, leur qualité de titulaire ou de suppléant, leur qualité d'expert ou de spécialiste ;

8° Sa motivation.

Le comité de protection des personnes communique, pour information, tout avis à l'autorité compétente.

Article R1123-25

Dans le délai d'un mois suivant la notification de l'avis défavorable du comité, le promoteur peut saisir le secrétariat de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine mentionné à l'article D. 1123-34 d'une demande de réexamen de son projet par un autre comité. Il en informe l'autorité compétente. Cette demande dont la forme et le contenu sont déterminés par l'article R. 1123-20 est accompagnée de l'avis défavorable du comité. Une telle demande ne peut être faite qu'une seule fois. Le nouveau comité, désigné, instruit la demande dans les conditions prévues par l'article R. 1123-23.

Article R1123-26

Si, dans le délai de deux ans suivant l'avis du comité de protection des personnes, la recherche biomédicale n'a pas débuté, cet avis devient caduc. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le comité concerné.

Section 2 : Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine

Sous-section 1 : Missions

Article D1123-27

La commission nationale des recherches impliquant la personne humaine exerce les missions prévues à l'article L. 1123-1-1 et, à ce titre, elle :

- 1° Assure la coordination et l'harmonisation du fonctionnement des comités de protection des personnes, notamment au moyen des recommandations qu'elle élabore ;
- 2° Réunit les comités de protection des personnes au moins une fois par an ;
- 3° Transmet aux comités de protection des personnes les demandes d'avis du ministre sur tout projet d'organisation susceptible d'impacter leur fonctionnement ;
- 4° Donne son avis sur toute question relative à l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive des comités de protection des personnes ;
- 5° Elabore une synthèse des rapports annuels d'activité des comités de protection des personnes ;
- 6° Diffuse à l'ensemble des comités de protection des personnes pour information les avis défavorables et les analyse en vue d'élaborer des recommandations ;
- 7° Elabore le référentiel d'évaluation des comités de protection des personnes et organise leur évaluation ;
- 8° Elabore un programme de formation des membres des comités de protection des personnes.

Sous-section 2 : Composition et nomination des membres

Article D1123-28

La commission nationale des recherches impliquant la personne humaine comprend vingt-deux membres nommés par arrêté du ministre chargé de la santé, parmi lesquels :

1° Huit personnes désignées parmi les membres des comités de protection des personnes après appel à candidature ;

2° Quatorze personnes qualifiées en matière de recherche impliquant la personne humaine dont :

- a) Deux représentants du ministère chargé de la santé ;
- b) Un représentant du ministère chargé de la recherche ;
- c) Un représentant de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- d) Un représentant du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé ;
- e) Deux représentants des associations agréées conformément aux dispositions de l'article L. 1114-1.

Le président et le vice-président de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine sont désignés par arrêté du ministre chargé de la santé parmi les personnes mentionnées au 2°.

Article D1123-29

Le mandat des membres de la commission, y compris celui du président, est de trois ans renouvelable une fois.

Article D1123-30

En cas de vacance d'un siège survenant en cours de mandat, le remplacement intervient dans les mêmes conditions que la nomination pour la durée restant à courir du mandat.

Article D1123-31

Au-delà de trois absences consécutives non justifiées d'un membre aux séances de la commission, ce membre est réputé démissionnaire.

Sous-section 3 : Organisation et fonctionnement

Article D1123-32

La commission se réunit au moins deux fois par an sur convocation de son président ou à la demande du ministre chargé de la santé.

Article D1123-33

Le secrétariat de la commission est assuré par la direction générale de la santé.

Article D1123-35

Les fonctions des membres sont exercées à titre gracieux et ouvrent droit aux indemnités pour frais de déplacement et de séjour dans les conditions prévues par la réglementation applicable aux fonctionnaires de l'Etat.

Article D1123-36

Le président fixe l'ordre du jour des séances. Il en informe le directeur général de la santé qui peut demander l'ajout de questions nouvelles.

Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents et, en cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante. Les dispositions de l'article R. 133-10 du code des relations entre le public et l'administration sont applicables à la commission.

Section 3 : Autorité compétente.

Article R1123-37

Le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'autorisation sont définis par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Article R1123-38

L'autorité compétente notifie au promoteur la date de réception du dossier ainsi que la date à laquelle, à défaut d'une autorisation expresse, la recherche est réputée autorisée.

Si le dossier n'est pas complet, elle notifie au promoteur une liste des documents manquants et lui fixe un délai pour les transmettre au-delà duquel le promoteur est réputé avoir renoncé à sa demande.

A l'exception des recherches mentionnées à l'article R. 1125-7 devant faire l'objet d'une autorisation expresse, le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder soixante jours à compter de la réception du dossier complet. Le silence gardé par l'autorité compétente au terme de ce délai vaut autorisation.

L'autorité compétente peut, à tout moment, demander au promoteur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur sa demande ou notifier au promoteur ses objections motivées à la mise en oeuvre de la recherche et en informe le comité de protection des personnes concerné.

L'autorité compétente fixe un délai au promoteur pour lui adresser son projet modifié ou les informations complémentaires demandées. Ce délai ne suspend pas le délai dont dispose l'autorité compétente pour se prononcer sur sa demande. Le promoteur qui ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis est réputé avoir renoncé à sa demande.

Si le promoteur est le ministre de la défense, la demande d'autorisation est adressée par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense auprès du ministre chargé de la santé.

La décision de l'autorité compétente est transmise pour information par le promoteur au comité de protection des personnes concerné.

Article R1123-39

Si, dans le délai de deux ans suivant l'autorisation de la recherche impliquant la personne humaine, celle-ci n'a pas débuté, cette autorisation devient caduque. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par décision de l'autorité compétente.

Article R1123-40

Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes de la date effective de commencement de la recherche, correspondant à la date de la signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

Article R1123-41

Le promoteur informe sans délai la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé des situations dans lesquelles il a mis fin à la participation d'un investigateur ou de toute autre personne impliquée dans la recherche en raison d'une déviation grave ou délibérément répétée par rapport au protocole, ou d'une méconnaissance grave des dispositions législatives et réglementaires en vigueur ou des bonnes pratiques prévues à l'article L. 1121-3 et susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à cette recherche ou à la fiabilité des données de cette recherche.

Section 4 : Modifications substantielles de la recherche.

Article R1123-42

Les modifications substantielles mentionnées à l'article L. 1123-9 sont celles qui interviennent après l'autorisation de la recherche par l'autorité compétente et l'avis favorable du comité de protection des personnes et ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, le cas échéant

sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

L'autorité compétente et le comité de protection des personnes ayant rendu un avis sur le projet de recherche initial se prononcent sur les modifications substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis.

Le promoteur informe le comité de protection des personnes et, le cas échéant, l'autorité compétente des modifications non substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis.

Les demandes prévues à l'article L. 1123-9 sont accompagnées des justifications appropriées dont le contenu et les modalités de présentation sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1. Le promoteur informe l'autorité compétente et le comité des modifications substantielles apportées aux éléments du dossier qui ne leur ont pas été préalablement soumis.

Article R1123-43

Le comité rend son avis dans les conditions prévues à l'article R.1123-23.

Si l'avis du comité est défavorable, le promoteur ne peut mettre en œuvre la modification de la recherche.

Article R1123-44

A l'exception de recherches devant faire l'objet d'une autorisation expresse, le silence gardé par l'autorité compétente sur une demande de modification substantielle du promoteur vaut autorisation à l'expiration d'un délai de trente-cinq jours à compter de la réception de l'ensemble des informations requises concernant cette demande. Elle peut notifier sa décision au promoteur avant l'expiration du délai précité. Ce délai peut être prolongé pour une durée maximale de dix jours si l'autorité compétente estime que des informations complémentaires sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande. Dans ce cas, elle informe le promoteur de la durée et des motifs de la prolongation. Si l'autorité compétente estime que la demande de modification ne peut être acceptée, elle en informe le promoteur et lui fixe un délai pour présenter ses observations. Ce délai ne suspend pas le délai dont dispose l'autorité compétente pour se prononcer sur sa demande. Sans réponse dans les délais impartis, le promoteur est réputé avoir renoncé à sa demande.

L'autorité compétente transmet pour information sa décision au comité de protection des personnes.

Section 5 : Vigilance et mesures urgentes de sécurité

Sous-section 1 : Vigilance.

Article R1123-45

Les dispositions de la présente section sont applicables sans préjudice des dispositions des articles R. 1221-22 à R. 1221-52 relatives à l'hémovigilance.

Article R1123-46

Pour l'application de la présente section, on entend par :

1° Evénement indésirable, toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche ;

2° Effet indésirable, événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche ;

3° Effet indésirable d'un médicament expérimental, toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée. Cette définition est également applicable aux préparations de thérapie cellulaire définies à l'article L. 1243-1 ;

4° Effet indésirable d'un dispositif médical ou d'un dispositif médical de diagnostic in vitro, toute réaction nocive et non désirée à un dispositif médical ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du dispositif médical ou tout effet lié à une défaillance ou une altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche ;

5° Effet indésirable d'un produit cosmétique, ou d'un produit de tatouage, toute réaction nocive et non désirée se produisant avec le produit cosmétique testé ou le produit de tatouage testé ;

6° Effet indésirable grave d'un produit cosmétique ou d'un produit de tatouage : tout effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès ;

7° Evénement ou effet indésirable grave, tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée. Cette définition ne s'applique pas aux produits mentionnés à l'article R. 1211-29 et aux produits sanguins labiles ;

8° Pour les recherches portant sur un médicament, effet indésirable inattendu : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé ;

9° Pour les autres recherches impliquant la personne humaine, effet indésirable inattendu : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche ;

10° Pour les recherches portant sur les produits mentionnés au I de l'article R. 1211-29 à l'exception des préparations de thérapie cellulaire, les définitions mentionnées à l'article R. 1211-31 sont applicables ;

11° Pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits sanguins labiles, les définitions mentionnées à l'article R. 1221-23 sont applicables ;

12° Pour les recherches impliquant la personne humaine, fait nouveau : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.

Article R1123-47

L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 met en oeuvre le système de vigilance relatif aux recherches impliquant la personne humaine. Elle prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne humaine.

Article R1123-48

Pour les recherches portant sur le médicament, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé s'assure que toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu survenues en France et portées à sa connaissance sont enregistrées et introduites dans la base européenne de données mise en place par l'Agence européenne des médicaments.

Article R1123-49

L'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves ainsi que tous les effets indésirables et les incidents graves survenus au cours d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification sans délai. L'investigateur notifie ces événements dans un délai approprié en tenant compte des spécificités de la recherche et de l'événement indésirable grave ainsi que d'éventuelles indications figurant dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur. Cette notification fait l'objet d'un rapport écrit et est suivie de rapports complémentaires écrits détaillés.

L'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves, survenus au cours d'une recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole et, le cas échéant, dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas de notification.

Pour les recherches impliquant la personne humaine, l'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables et les résultats d'examens de biologie médicale anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche impliquant la personne humaine, conformément aux exigences de notification définies dans le protocole et dans les délais spécifiés par celui-ci.

Dans les notifications comme dans les rapports ultérieurs, les personnes qui se prêtent à la recherche sont identifiées par un numéro de code.

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

Article R1123-50

Pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits mentionnés au I de l'article R. 1211-29 à l'exception des préparations de thérapie cellulaire, l'investigateur qui a connaissance de la survenue d'un incident ou d'un effet indésirable lié au produit chez une personne se prêtant à la recherche le signale sans délai au promoteur.

Pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur un produit sanguin labile, l'investigateur qui constate ou qui a connaissance d'un incident grave ou d'un effet indésirable le signale sans délai au promoteur.

Article R1123-51

Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont transmis à l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12, à sa demande.

Article R1123-52

Pour toutes les recherches impliquant la personne humaine, le promoteur transmet aux investigateurs concernés toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes.

Article R1123-53

Pour les recherches impliquant la personne humaine autres que celles mentionnées aux articles R. 1123-54 à R. 1123-58, le promoteur déclare à l'autorité compétente toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu survenue en France et en dehors du territoire national et, dans les délais suivants :

1° Dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance ;

2° Dans le cas des autres effets indésirables graves inattendus, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Le promoteur déclare sous forme d'un rapport de suivi à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables graves inattendus. Dans le cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, ces informations complémentaires sont notifiées dans un délai de huit jours à compter de la déclaration mentionnée au 1°. Dans les autres cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu, les

informations complémentaires pertinentes sont transmises dans un nouveau délai de huit jours à compter du délai mentionné au 2°.

Article R1123-54

Pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur le médicament et sur les préparations de thérapie cellulaire définies à l'article L. 1243-1, le promoteur déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenues en France et en dehors du territoire national dans les délais suivants :

1° Dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance ;

2° Dans le cas des autres effets indésirables graves inattendus, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Pour les recherches portant sur des personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à des recherches impliquant la personne humaine, le promoteur déclare sans délai à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les événements ou effets mentionnés au 7° de l'article R. 1123-46

Le promoteur déclare sous forme d'un rapport de suivi à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables graves inattendus. Dans le cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, ces informations complémentaires sont notifiées dans un délai de huit jours à compter du délai de notification mentionné au 1°. Dans les autres cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu et en cas de faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10, y compris les incidents graves définis au 4° de l'article R. 1211-31 pour les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1, les informations complémentaires pertinentes sont transmises dans un nouveau délai de huit jours à compter du délai de quinze jours mentionné au 2°.

Article R1123-55

Pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux et sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, le promoteur déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu et tout événement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en oeuvre du dispositif médical survenus en France et en dehors du territoire national et au comité de protection des personnes concerné, ceux survenus en France au cours de la recherche dans les délais suivants :

1° Dans le cas d'effet indésirable grave inattendu et d'événement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en oeuvre du dispositif médical et ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

2° Dans le cas d'autres effets indésirables graves inattendus et d'autres événements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en oeuvre du dispositif médical, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ou d'événement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en oeuvre du dispositif médical ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, les informations complémentaires pertinentes sont notifiées dans un délai de huit jours à compter du délai mentionné au 1°.

Dans les autres cas d'effets indésirables graves inattendus et d'événements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en oeuvre du dispositif médical ainsi que les faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10, les informations complémentaires pertinentes sont transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné dans un nouveau délai de quinze jours à compter du délai de quinze jours mentionné au 2°.

Article R1123-56

Pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits cosmétiques ou les produits de tatouage, le promoteur déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute suspicion d'effet indésirable grave survenu en France et hors du territoire national. La notification est faite sans délai et au plus tard dans un délai de sept jours à compter du jour où il en a eu connaissance.

En outre, il notifie à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toutes les suspicions d'autres effets indésirables ayant nécessité un traitement médical et les suspicions d'effets indésirables paraissant revêtir un caractère de gravité justifiant une déclaration, survenus en France et hors du territoire national le plus rapidement possible et dans un délai de quinze jours à compter du jour où il en a eu connaissance.

Les informations complémentaires concernant les effets indésirables graves et ceux ayant nécessité un traitement médical ainsi que les faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 sont transmis à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sans délai à compter du jour où il en a eu connaissance.

Il notifie à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toutes les autres suspicions d'effets indésirables à la fin de la recherche pour les recherches d'une durée inférieure à trois mois ou trimestriellement, dans les autres cas.

Article R1123-57

Pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits mentionnés au I de l'article R. 1211-29 à l'exception des préparations de thérapie cellulaire, le promoteur déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé tout effet indésirable grave et tout incident grave survenus en France et en dehors du territoire national dans la recherche qu'il conduit, sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

Les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables graves, les incidents graves et les faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 sont transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

Article R1123-58

Pour les recherches impliquant la personne humaine portant sur les produits sanguins labiles, le promoteur déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé tout effet indésirable survenu

chez une personne se prêtant à ces recherches et les incidents graves survenus en France et en dehors du territoire national sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

Les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables, les incidents graves et les faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 sont transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

Article R1123-59

Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes des faits nouveaux définis au 12° de l'article R. 1123-46 et, le cas échéant, des mesures prises.

Le promoteur informe sans délai le directeur général de l'Agence régionale de santé des faits nouveaux mettant en cause des personnes ne présentant aucune affection et qui se prêtent volontairement à des recherches et, le cas échéant, des mesures prises.

Article R1123-60

La forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux définis à l'article L. 1123-10 ainsi que, le cas échéant, les modalités de levée de l'insu sont fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches relevant de sa compétence.

Article R1123-61

Une fois par an pendant toute la durée de la recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 ou sur demande, le promoteur transmet à l'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 et au comité de protection des personnes concerné un rapport de sécurité tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles. Ce rapport dont les modalités de déclaration, la forme et le contenu sont précisés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, comprend notamment la liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves et une analyse des informations au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Sous-section 2 : Mesures urgentes de sécurité.

Article R1123-62

Les mesures urgentes de sécurité prises conformément au quatrième alinéa de l'article L. 1123-10, consistant en l'arrêt de la recherche ou en la prise de mesures immédiates sont suivies, selon les cas, soit d'une déclaration concernant la fin de la recherche, soit d'une demande de modification substantielle. Les demandes d'avis et, le cas échéant, d'autorisation sur les modifications substantielles sont déposées, dans un délai de quinze jours suivant l'introduction des mesures urgentes de sécurité, auprès de l'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 et du comité de protection des personnes concerné, et dans les conditions

mentionnées aux R. 1123-42 à R. 1123-44. La déclaration concernant la fin de la recherche est réalisée conformément aux R. 1123-66 et R. 1123-67.

Lorsque, dans le cas d'essais de première administration ou de première utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé mentionné à l'article L.5311-1 chez les personnes ne présentant aucune affection, survient un fait nouveau tel que défini au 12° de l'article R. 1123-46, le promoteur :

1° Suspend l'administration ou l'utilisation du médicament ou du produit chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives ;

2° Prend les mesures de sécurité urgentes appropriées ;

3° Informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes.

Section 6 : Suspension, interdiction et fin de recherche.

Article R1123-63

Si l'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 considère que le promoteur, l'investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche ne remplit plus ses obligations, elle adresse au promoteur ou à toute personne en charge de la recherche une mise en demeure par laquelle elle lui prescrit les mesures correctives à prendre assortie d'un délai. La mise en demeure est transmise sans délai, par le promoteur, au comité de protection des personnes ayant rendu un avis sur la recherche concernée.

Pour les recherches mentionnés au 1° de l'article L. 1121-1 portant sur le médicament, l'autorité compétente communique sans délai ce plan d'action aux autorités compétentes des autres Etats membres de l'Union européenne et à la Commission européenne.

Le promoteur établit un rapport à l'autorité compétente et au comité de protection des personnes concerné sur la mise en oeuvre effective du plan d'action dans un délai fixé par l'autorité compétente.

Article R1123-64

En application du troisième alinéa de l'article L. 1123-11, sauf en cas de risque imminent, le promoteur dispose d'un délai d'une semaine 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.

Article R1123-65

L'autorité compétente informe sans délai le comité de protection des personnes et la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 portant sur et les dispositifs médicaux, les autorités compétentes des autres Etats membres de l'Union européenne, la Commission européenne et, le cas échéant, l'Agence européenne des médicaments des décisions d'interdiction et de suspension qu'elle a prises.

Article R1123-66

Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la fin de la recherche impliquant la personne humaine, le promoteur informe l'autorité compétente ainsi que le comité de protection des personnes concerné de la date effective de la fin de la recherche correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche ou, le cas échéant, au terme défini dans le protocole.

Si l'arrêt de la recherche impliquant la personne humaine est anticipé, le promoteur procède à cette information dans un délai de quinze jours et communique les motifs.

Le contenu et les modalités de présentation des informations relatives à la fin de la recherche sont fixés, en tant que de besoin, par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches relevant de sa compétence.

Article R1123-67

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche impliquant la personne humaine ou son interruption, un rapport final est établi et signé par le promoteur et l'investigateur, et en cas de recherche multicentrique, par tous les investigateurs ou à défaut par l'investigateur coordonnateur. Dans ce dernier cas, tous les investigateurs sont informés des résultats de la recherche par l'investigateur coordonnateur ou le promoteur. Ce rapport est tenu à la disposition de l'autorité compétente.

Le promoteur transmet à l'autorité compétente et au comité de protection des personnes les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

Le contenu du rapport et du résumé sont fixés, en tant que de besoin, par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les recherches relevant de sa compétence.

Après la fin de la recherche, si le promoteur a connaissance d'un fait nouveau susceptible d'avoir un impact significatif sur la sécurité des personnes qui se sont prêtées à la recherche, il en informe sans délai l'autorité compétente et précise les mesures appropriées qu'il envisage de mettre en place. Si l'autorité compétente estime les mesures envisagées insuffisantes, elle peut prescrire au promoteur les mesures appropriées.

Article R1123-68

Les documents et données relatifs à la recherche sont conservés par le promoteur et l'investigateur pendant une période fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Section 7 : Des informations communiquées par le promoteur

Article R1123-69

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est conduite dans un établissement de santé, le promoteur fait connaître préalablement au directeur de l'établissement, pour information :

- 1° Le titre de la recherche ;
- 2° L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
- 3° La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de celle-ci ;
- 4° Les éléments du protocole et, le cas échéant, toutes autres informations utiles concernant la prise en charge des produits expérimentés ou utilisés comme référence dans le cadre de la recherche.

Le promoteur transmet au directeur de l'établissement les mises à jour des informations transmises initialement.

Article R1123-70

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur, le promoteur communique préalablement au pharmacien chargé de la gérance, pour information :

- 1° Le titre et l'objectif de la recherche ;
- 2° Le cas échéant, les renseignements mentionnés aux 2°, 3° et 4° de l'article R. 5121-15 pour les recherches concernant un médicament expérimental ;
- 3° Le cas échéant, la brochure pour l'investigateur mentionnée à l'article R. 1123-20 ;
- 4° Le cas échéant, les éléments du protocole de la recherche utiles pour la détention, la préparation, la reconstitution, l'utilisation et la dispensation des médicaments et produits nécessaires à la recherche ;
- 5° L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
- 6° La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de celle-ci.

Le promoteur transmet au pharmacien chargé de la gérance les mises à jour des informations transmises initialement.

Article R1123-71

Le promoteur communique aux investigateurs de recherches impliquant la personne humaine :

- 1° Le protocole de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R. 1123-20 ;
- 2° Le cas échéant, la forme pharmaceutique, le ou les numéros de lot et la date de péremption du ou des médicaments nécessaires à la recherche ;
- 3° Le cas échéant, pour le médicament expérimenté ou utilisé comme référence, sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code, sa composition qualitative et quantitative en principe actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en

utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

4° Le cas échéant, pour un placebo, sa composition ;

5° Les informations qui seront données, en application de l'article L. 1122-1, aux personnes sollicitées pour se prêter à la recherche et les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

6° Une copie de l'attestation d'assurance ;

7° Le cas échéant, la période d'exclusion mentionnée à l'article L. 1121-12 ;

8° L'avis du comité de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 1123-6, si l'investigateur n'en dispose pas déjà ;

9° Le cas échéant, la brochure pour l'investigateur mentionnée à l'article R. 1123-20, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

10° Le cas échéant, les références des autorisations de mise sur le marché éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ;

11° L'identité des autres investigateurs qui participent à la recherche et les lieux où ils conduisent leurs travaux ;

12° L'autorisation de l'autorité compétente prévue aux articles L. 1123-8 et L. 1124-1 ;

13° Le cas échéant, les numéros de lot/numéro de série ou code unique, le cas échéant la date de péremption des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro faisant l'objet de la recherche et, si elles existent leur notice d'utilisation.

Les investigateurs peuvent demander au promoteur tout document ou recherche complémentaire s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les informations fournies.

Le promoteur transmet aux investigateurs les mises à jour des informations transmises initialement.

Partie réglementaire

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre IV : Dispositions particulières relatives aux essais cliniques portant sur le médicament

Article R1124-1

Lorsque la recherche porte sur un médicament composé en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés, les dispositions des articles R. 533-1 à R. 533-17 du code de l'environnement sont applicables.

Partie réglementaire

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches

Section 1 : Recherches portant sur les produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés mentionnés à l'article L. 1125-3.

Section 2 : Recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 nécessitant une autorisation expresse portant sur les produits mentionnés aux articles L. 1125-1 à L. 1125-3

Article R1125-7

Les recherches qui portent sur les produits suivants font l'objet d'une autorisation expresse du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé :

- 1° Les organes et les tissus d'origine humaine et les produits sanguins labiles ;
- 2° Les cellules d'origine humaine et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L. 1243-1 ;
- 3° Les préparations de thérapie cellulaire xénogénique mentionnées au 13° de l'article L. 5121-1 ;
- 4° Les dispositifs médicaux incorporant des produits d'origine humaine ou animale ou dans la fabrication desquels interviennent des produits d'origine humaine ou animale ne disposant pas de marquage CE ;
- 5° Les produits cosmétiques contenant des ingrédients d'origine animale dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- 6° Les organes et les tissus d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux ni destinés à des médicaments ;
- 7° Les produits, autres que les médicaments, composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés.

Article R1125-8

La demande d'autorisation relative aux recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 portant sur les produits mentionnés à l'article R. 1125-7 est adressée au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé qui se prononce sur la recevabilité du dossier en s'assurant que la demande comporte l'ensemble des informations. Il en accuse réception auprès du promoteur et lui notifie la date de réception du dossier ainsi que la date à laquelle, à défaut d'une autorisation expresse, la demande est réputée rejetée.

Si le directeur général estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, il en informe le promoteur et lui fixe un délai pour lui fournir les éventuelles informations demandées. Sans réponse dans le délai imparti, le promoteur est réputé avoir renoncé à sa demande.

Article R1125-9

Lorsque la demande porte sur les organes et les tissus d'origine humaine ou d'origine animale mentionnés aux 1° et 6° de l'article R. 1125-7, sur les médicaments et les préparations de thérapie cellulaire mentionnées au 2° de l'article R. 1125-7 ainsi que sur les préparations de thérapie cellulaire xénogénique mentionnées au 3° de l'article R. 1125-7, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet pour avis un exemplaire du dossier complet au directeur général de l'Agence de la biomédecine. Le directeur général de l'Agence de la biomédecine transmet son avis au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans un délai de quarante jours à compter de la date de transmission du dossier. L'absence de réponse de l'Agence de la biomédecine dans ce délai vaut avis favorable.

Article R1125-10

Les délais dans lesquels le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie sa réponse au demandeur sont fixés comme suit :

1° Soixante jours à compter de la date de réception du dossier complet pour les recherches portant sur les produits mentionnés aux 4° et 5° de l'article R. 1125-7 ;

2° Quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception du dossier complet pour les recherches portant sur les produits mentionnés aux 1° et 6° de l'article R. 1125-7 ;

3° Quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception du dossier complet pour les recherches portant sur les produits mentionnés au 2° et 3° de l'article R. 1125-7 ;

4° Quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception du dossier complet pour les recherches portant sur des produits mentionnés au 7° de l'article R. 1125-7.

Le délai mentionné aux 3° et 4° peut être prolongé de quatre-vingt-dix jours si le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande.

Dans tous les cas, le silence gardé par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé vaut refus d'autorisation à l'expiration des délais mentionnés ci-dessus.

Article R1125-11

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut notifier par lettre motivée au promoteur ses objections à la mise en œuvre de la recherche. Il en informe le comité de protection des personnes concerné. Il fixe un délai au promoteur pour lui adresser son projet modifié. Le promoteur peut modifier le contenu de son projet de recherche et l'adresser au directeur général de l'Agence dans le délai imparti. Ce délai ne suspend pas le délai dont dispose le directeur général pour se prononcer sur la demande d'autorisation en application de l'article R. 1125-10. Cette procédure de modification ne peut être appliquée qu'une seule fois à chaque projet de recherche. Le promoteur qui ne produit pas un projet modifié dans les délais impartis est réputé avoir renoncé à sa demande.

Article R1125-12

Toute modification substantielle nécessite la délivrance d'une nouvelle autorisation dans les conditions prévues à l'article R. 1125-8. Le silence gardé par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire sur une demande de modification substantielle du promoteur vaut refus de la demande à l'expiration d'un délai de trente-cinq jours à compter de la réception de l'ensemble des informations requises concernant la demande de modification.

Si le directeur général estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, le délai prévu au premier alinéa peut être prolongé. Dans ce cas, il en informe le promoteur et lui fixe un délai pour fournir les éventuelles informations demandées. Sans réponse dans les délais impartis, le promoteur est réputé avoir renoncé à sa demande.

Si le directeur général estime que la demande de modification ne peut être acceptée, il informe de son intention le promoteur et lui fixe un délai pour présenter ses observations. Le promoteur qui ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis est réputé avoir renoncé à sa demande.

Article R1125-13

Les dispositions des articles R. 533-1 à R. 533-17 du code de l'environnement sont applicables aux recherches portant sur des produits, autres que les médicaments, composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés.

Article R1125-13-1

L'annexe II du règlement (CE) 1223/2009 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques est applicable pour la composition des produits cosmétiques utilisés dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine.

Section 3 : Dispositions particulières aux recherches menées dans le cadre de la procréation médicalement assistée

Sous-section 1 : Définitions et conditions particulières

Article R1125-14

Les recherches impliquant la personne humaine menées dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation s'entendent des recherches qui respectent les conditions fixées au titre II du livre Ier de la première partie du présent code sous réserve des dispositions particulières prévues par la présente section. Ces recherches portent sur les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.

Article R1125-15

La recherche impliquant la personne humaine menée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation ne peut être réalisée que si les conditions d'accès et de réalisation de l'assistance médicale à la procréation mentionnées aux articles L. 2141-2 à L. 2141-12 sont respectées. En outre, ces recherches ne peuvent être pratiquées que dans les établissements de santé, laboratoires de biologie médicale et autres organismes mentionnés à l'article L. 2142-1.

Article R1125-16

Lorsqu'un couple recourant à l'assistance médicale à la procréation est sollicité pour participer à une recherche impliquant la personne humaine menée dans le cadre de cette assistance médicale à la procréation, la délivrance de l'information et le recueil de consentement sont requis, en application des articles L. 1122-1, L. 1122-1-1 et L. 2141-2 pour chacun des membres du couple.

Article R1125-17

Le délai d'instruction de la demande d'autorisation est fixé à quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception du dossier complet. Il peut être prolongé de quatre-vingt-dix jours si le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer.

Article R1125-18

Pour toute demande d'autorisation de recherche impliquant la personne humaine menée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet pour avis un exemplaire du dossier complet au directeur général de l'Agence de la biomédecine. Le directeur général de l'Agence de la biomédecine rend son avis au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans un délai de quarante jours à compter de la date de transmission du dossier. L'absence de réponse du directeur général de l'Agence de la biomédecine dans ce délai vaut avis favorable. Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé transmet une copie de sa décision au directeur général de l'Agence de la biomédecine. Il transmet également au directeur général de l'Agence de la biomédecine une copie de la décision de modification substantielle de la recherche lorsque celle-ci concerne l'Agence de la biomédecine.

Article R1125-19

Lorsque le projet de recherche est mené dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation, le comité de protection des personnes s'adjoit la compétence d'au moins un praticien mentionné au cinquième

alinéa de l'article L. 2142-1 et d'un pédiatre si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste. Ces spécialistes prennent part aux séances du comité pour les besoins de la recherche considérée ainsi qu'aux délibérations relatives à cette recherche.

Article R1125-20

Le délai d'instruction d'une demande de modifications substantielle est fixé à trente-cinq jours à compter de la réception de l'ensemble des informations requises concernant cette demande.

Lorsque le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires pour lui permettre de se prononcer sur la demande, le délai prévu à l'alinéa précédent peut être prolongé dans la limite de soixante jours.

Si le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé estime que la demande de modification ne peut être acceptée, il en informe le promoteur et lui fixe un délai pour présenter ses observations. Ce délai ne s'ajoute pas au délai dont il dispose pour se prononcer sur sa demande. Sans réponse dans les délais impartis, le promoteur est réputé avoir renoncé à sa demande.

La décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est transmise pour information par le promoteur au comité de protection des personnes.

Article R1125-20-1

Le silence gardé à l'expiration du délai d'instruction de la demande d'autorisation mentionnée à l'article R. 1125-17 vaut rejet.

Le silence gardé à l'expiration du délai d'instruction de la demande de modification substantielle mentionnée à l'article R. 1125-20 vaut également rejet.

Sous-section 2 : Vigilance

Article R1125-21

Pour l'application de la présente sous-section, on entend par : 1° Evénement indésirable, toute manifestation nocive survenant chez un donneur, chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine menée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation ou chez l'enfant né ou à naître suite à cette assistance médicale à la procréation, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit expérimental utilisé dans le cadre de cette recherche ; 2° Effet indésirable, tout événement indésirable dû à la recherche ; 3° Incident, tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur, chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale menée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation, chez l'enfant né ou à naître suite à cette assistance médicale à la procréation, ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons sans disparition des chances de procréation ; 4° Evénement ou effet indésirable grave, tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie du donneur, de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine menée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation ou de l'enfant né ou à naître, nécessite leur hospitalisation ou la prolongation de leur hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ; 5° Effet indésirable inattendu, tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas

avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche ;
6° Incident grave, tout incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit également être considéré comme incident grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec disparition des chances de procréation.

Article R1125-22

Le promoteur déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu et tout incident grave survenu en France et en dehors du territoire national et, au comité de protection des personnes concerné, ceux survenus en France au cours de la recherche, sans délai et au plus tard dans un délai de sept jours à compter du jour où il en a eu connaissance.

Les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables graves inattendus, les incidents graves et les faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 sont transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné sans délai à compter du jour où le promoteur en a connaissance. Ce dernier transmet pour information copie des déclarations et des informations complémentaires susmentionnées à l'Agence de la biomédecine.

Article R1125-23

Le promoteur déclare semestriellement au comité de protection des personnes, sous forme d'une liste accompagnée d'une synthèse, les suspicions d'effets indésirables graves inattendus et les incidents graves survenus dans une autre recherche qu'il conduit en France, ou survenus hors du territoire national.

Le promoteur adresse au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et, pour information, au directeur général de l'Agence de la biomédecine, une copie de la déclaration semestrielle mentionnée à l'alinéa précédent.

Le comité de protection des personnes reçoit, une fois par an, le rapport de sécurité mentionné à l'article R. 1123-53.

Article R1125-24

Le promoteur transmet aux investigateurs concernés toute information susceptible d'affecter la sécurité du donneur, de la personne qui a recours à l'assistance médicale à la procréation ou de l'enfant né ou à naître.

Article R1125-25

L'investigateur notifie au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves et incidents graves. Cette notification fait l'objet d'un rapport écrit et est suivie de rapports complémentaires écrits détaillés.

L'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables et les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité du donneur, de la personne qui a recours à l'assistance médicale à la procréation ou de l'enfant né ou à naître, conformément aux exigences de notification définies dans le protocole et dans les délais spécifiés par celui-ci.

Dans les notifications comme dans les rapports ultérieurs, le donneur, la personne qui a recours à l'assistance médicale à la procréation ou l'enfant né ou à naître sont identifiés par un numéro de code.

L'investigateur communique au promoteur des informations complémentaires concernant les événements indésirables graves. Le promoteur communique tous les renseignements complémentaires demandés par le comité de protection des personnes concernant les cas notifiés de décès d'une personne.

Section 4 : Recherches intéressant la défense nationale

Article R1125-26

Les recherches relevant du secret de la défense nationale ne sont pas soumises aux dispositions du présent titre, à l'exception des sections 1 à 4 du chapitre Ier et du chapitre II.

Partie réglementaire

Première partie : Protection générale de la santé

Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé

Titre II : Recherches biomédicales

Chapitre VI : Dispositions pénales