



Ministère de la santé et des solidarités

Direction de l'hospitalisation
et de l'organisation des soins
**Mission de l'observation, de la prospective et
de la recherche clinique**

Personne chargée du dossier :
Christophe MISSE
Téléphone : 01 40 56 64 18
Télécopie : 01 40 56 52 17
E-mail : christophe.misse@sante.gouv.fr

Le Ministre de la santé et des solidarités

à

Mesdames et Messieurs les Directeurs
des agences régionales de l'hospitalisation
(*pour information*)

Madame et Messieurs les Préfets de régions
DRASS (*pour information*)

Mesdames et Messieurs les Préfets
de départements, DDASS (*pour information*)

Mesdames et Messieurs les Directeurs Généraux des
CHU (*pour mise en œuvre*)

CIRCULAIRE N°DHOS/OPRC/2005/554 du 15 décembre 2005 relative au programme
hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2006

Date d'application : immédiate

Résumé : Appels à projets relatifs au programme hospitalier de recherche clinique 2006 - Description des procédures de l'appel à projets national (APN) et des appels à projets interrégionaux (API) - Modalités et délais de constitution des dossiers de réponse aux appels à projets.

Mots clés : Progrès médical - Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) – Appel à projets – Procédure de sélection des projets – Comité National de la Recherche Clinique (CNRC) – Comité National de la Recherche Clinique « Cancérologie » (CNR2C) - Délégations à la Recherche Clinique (DRC) – Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC) – Centres Thématiques de Recherche et de Soins (CTRS) - Institut national du cancer

Annexes :

Annexe 1 : Composition et fonctionnement du comité national de la recherche clinique (CNRC) et du comité national de la recherche clinique «cancérologie»(CNR2C) - Calendrier du PHRC 2006

Annexe 2 : Missions des DRC et DIRC

Annexe 3 : Financement des appels à projets interrégionaux (crédits assurance maladie)

Annexe 4 : Résumé du projet de recherche

Annexe 5 : Fiche d'avis de la Délégation à la Recherche Clinique

La présente circulaire a pour objet de lancer le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2006, qui repose, cette année encore, sur l'articulation d'un appel à projet national et d'appels à projets déconcentrés.

S'agissant des projets de recherche relevant de la thématique « cancer », la gestion scientifique du programme est désormais confiée à l'Institut national du cancer. Dans ce cadre, cette thématique fait l'objet d'un appel à projets exclusivement national.

La composition du comité national de la recherche clinique (CNRC), celle du comité national de la recherche clinique « cancérologie » (CNR2C) réuni sur l'initiative de l'Institut national du cancer, ainsi que les modalités de fonctionnement de ces instances et le calendrier général du programme (sensiblement plus contraignant que celui de la précédente campagne) figurent en annexe 1.

Les missions respectives des délégations à la recherche clinique (DRC) et des délégations interrégionales à la recherche clinique (DIRC) en vue de la mise en œuvre des appels à projets sont précisées en annexe 2.

I - L'APPEL A PROJETS NATIONAL

Les orientations de la campagne nationale 2006 privilégient, dans la continuité des précédents programmes, les projets de recherche portant sur des thématiques prioritaires arrêtées par le Ministre chargé de la santé, et notamment les essais cliniques multicentriques, en particulier ceux associant plusieurs centres d'investigation clinique (CIC) ou unités d'essais cliniques.

Les grands axes de l'appel à projets national (APN) sont les suivants :

1. Projets de recherche sur des thématiques spécifiques: à ce titre sont susceptibles d'être financés, outre des essais cliniques et des études d'impact des stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques, des projets dont la nature découle des particularités des champs de recherche proposés.

1.1 Cancer :

L'Institut national du cancer, créé en 2005, a pour vocation de mettre en œuvre et de coordonner les actions de recherche en cancérologie, et notamment de renforcer la recherche clinique, en cohérence et complémentarité avec l'action des cancéropôles. A ce titre, des précisions sur l'organisation de la recherche clinique en cancérologie seront apportées par voie de circulaire au cours de l'année 2006.

L'appel à projets « cancer » du PHRC 2006 vise à soutenir les thèmes inscrits dans les priorités du plan cancer, dans la continuité de l'action entreprise en 2005 et illustrée par le PHRC « cancer » 2005, ainsi que par les appels d'offres spécifiques de l'Institut national du cancer dirigés vers les cancéropôles, dont un appel à projets dit de « recherche clinique ».

Ainsi l'appel à projets « cancer » du PHRC 2006 visera à favoriser :

A/ Le soutien aux essais cliniques pour atteindre les taux d'inclusion ciblés par le plan cancer et renforcer la performance nationale dans ce domaine :

Il s'agit de soutenir des essais cliniques de stratégie thérapeutique dont la compétitivité doit être assurée par la qualité de l'hypothèse mais aussi la rigueur de la méthode et la rapidité d'inclusion. Sont concernés les essais multicentriques (généralement de phase III), mais aussi les essais oligo voire monocentriques (de phase I – II), visant à faire la « preuve d'un concept », en intégrant généralement des données cliniques de qualité et issues de visions biologiques nouvelles.

Les démarches associant ou intégrant à des données cliniques des données biologiques et /ou socio-économiques seront particulièrement souhaitées.

Les essais d'onco-gériatrie, visant à créer de nouvelles connaissances et des critères de jugement nouveaux dans les cancers des personnes « plus âgées » seront particulièrement considérés. Ces essais viendront en complément et en cohérence des autres actions du plan cancer lancées par l'Institut national du cancer dans ce domaine.

Il est recommandé aux promoteurs d'essais de soumettre leurs projets aux comités de patients, conformément aux mesures du plan cancer auxquelles ils peuvent se référer.

B/ Le transfert à la pratique clinique des données d'analyses génomiques et post-génomiques, dont les approches de protéomique, visant à mieux caractériser le diagnostic et le pronostic des tumeurs en utilisant les plates-formes mises en places et les ressources des tumorothèques des hôpitaux publics, reste une priorité. En effet, un effort particulier est de plus en plus requis pour mettre en œuvre des programmes utilisant ces nouvelles approches dont la compétitivité scientifique et globale doit explicitement intégrer des impératifs « d'assurance qualité » et respecter les règles bioéthiques .

C/ Les projets en pharmacologie apparaissent cruciaux pour l'emploi de nouveaux médicaments en thérapeutique. Ils devront prendre en compte le transfert des données de la biologie tumorale, dans la prédiction de réponse et plus généralement l'identification de critères de jugement ou de substitution intermédiaires avec l'emploi de médicaments ou de stratégies ciblées.

D/ L'intégration des sciences humaines et sociales à l'analyse du vécu de la maladie cancéreuse et aux études d'impact des prises en charge médicales reste essentielle, soit dans le cadre de projets de recherche propres, soit adossés à des essais cliniques et études de cohorte.

Il est mentionné que, compte tenu du nombre et de la qualité des projets soutenus en 2005 dans le domaine de l'immunothérapie des cancers, ce domaine, bien que non exclu de l'appel à projets, ne sera pas prioritaire en 2006

Ces thèmes affichés pour l'appel à projets 2006 du PHRC « cancer » ne sont cependant pas restrictifs et la place reste ouverte pour des projets ambitieux couvrant d'autres aspects de la recherche clinique en cancérologie.

Il est par ailleurs rappelé que les projets issus du PHRC peuvent associer, à l'initiative et sous la responsabilité de l'établissement promoteur, des investigateurs des établissements privés.

1.2 Maladies rares :

Dans le cadre du plan national maladies rares (2005-2008), les projets de recherche déposés par les établissements hospitaliers en ce domaine, notamment à l'instigation des centres de référence labellisés, continueront de faire l'objet d'une attention particulière.

1.3 Santé mentale :

Sont plus particulièrement concernées, conformément au plan « santé mentale », les recherches portant sur la dépression, la prévention du suicide et l'évaluation des prises en charge.

1.4 Addictologie :

Le plan gouvernemental de lutte contre les drogues illicites, le tabac et l'alcool (2004-2008) appelle au développement de la recherche clinique afin d'améliorer les connaissances pour mieux adapter les pratiques professionnelles aux besoins des personnes soumises à des conduites addictives.

La prévalence des comportements addictifs, l'émergence de nouvelles substances psycho-actives, le développement de poly-consommations et la fréquence des co-morbidités somatiques et psychiatriques militent en faveur de la définition de projets de recherche par les équipes hospitalières impliquées dans la prise en charge des différentes formes d'addictions.

1.5 Maladies infectieuses, notamment émergentes et ré-émergentes :

Sont concernées l'ensemble des pathologies infectieuses, en particulier les infections nosocomiales, et les conséquences des résistances bactériennes aux antibiotiques.

1.6 Gériatrie, et en particulier maladie d'Alzheimer :

Les projets présentés pourront notamment porter sur la qualité des soins, la qualité de vie, la fin de vie ou l'adaptation des stratégies diagnostiques, thérapeutiques et de prévention aux spécificités du sujet âgé.

1.7 Périnatalité :

Dans le cadre du plan périnatalité, les projets présentés pourront porter en particulier sur l'organisation du système de soins et la prévention.

2. Evaluation de l'impact des stratégies préventives, diagnostiques, thérapeutiques, médicales ou chirurgicales, et des pratiques de soins sur l'état de santé et la qualité de vie des patients, et/ou les coûts, notamment au moyen d'essais interventionnels randomisés.

Cette évaluation doit permettre de mieux connaître les effets sur les patients des stratégies préventives, diagnostiques, thérapeutiques, médicales ou chirurgicales, et des pratiques de soins, et de mieux appréhender par des études coûts / efficacité, l'efficience du système de soins. Le dépôt de projets de recherche en soins infirmiers peut notamment être envisagé dans ce cadre.

3. Essais cliniques :

Sont concernés tous les essais cliniques multicentriques, notamment ceux impliquant plusieurs centres d'investigation clinique (CIC) ou unités d'essais cliniques.

- En considération des missions confiées à l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), il est rappelé que les projets relevant des thématiques VIH-VHB-VHC sont exclus du champ du programme.

L'appel à projets national s'adresse à tous les établissements publics ou privés participant au service public hospitalier.

Compte tenu de l'existence d'appels à projets déconcentrés, seuls les projets relevant des axes prioritaires précisés ci-dessus sont éligibles à un financement au titre de l'appel à projets national.

Les projets (dossier type en annexe 4) devront parvenir à la DHOS, mission OPRC, ou à l'Institut national du cancer, dans les conditions et délais précisés à l'annexe 2.

II – LES APPELS A PROJETS INTERREGIONAUX

Il est confié aux délégations interrégionales à la recherche clinique - DIRC, parallèlement à l'appel à projets national, la responsabilité du choix de dossiers éligibles à un financement dans le cadre d'une enveloppe déconcentrée au niveau des sept centres hospitaliers universitaires (CHU) coordonnateurs de DIRC.

Le choix des orientations thématiques des appels à projets interrégionaux est libre.

Toutefois, il est précisé que :

- compte tenu des politiques nationales de recherche clinique dans les domaines du cancer, d'une part, et des thématiques VIH-VHC-VHB, d'autre part, il y a lieu d'exclure systématiquement le financement de projets de recherche sur ces thèmes. En effet l'Institut national du cancer et l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) sont chargés d'assurer l'orientation et la coordination de l'effort de recherche sur ces thématiques prioritaires ;

- le choix des thématiques ne doit pas avoir pour objet ou pour effet d'exclure le dépôt de dossiers par des équipes extérieures aux CHU. A cet égard, il est rappelé que l'appel à projet interrégional doit favoriser le dépôt de dossiers par des équipes des centres hospitaliers (CH).

Le remplacement de vingt-neuf appels à projets régionaux par sept appels à projets interrégionaux doit permettre d'améliorer significativement la qualité des projets retenus dans le cadre des appels à projets déconcentrés, de définir une véritable politique de recherche au sein de grands ensembles géographiques, et partant, de pérenniser cette politique de déconcentration.

L'attention des responsables des DIRC est donc attirée sur l'intérêt de mettre en place une procédure de choix sélective au niveau interrégional, privilégiant la qualité des projets.

Cette procédure doit :

- éviter l'écueil d'un certain «émiettement» des crédits entre les établissements, et singulièrement entre les différents CHU d'une même inter-région, sans considération de l'intérêt scientifique des dossiers présentés ;
- permettre de retenir des projets dont l'intérêt scientifique et les qualités méthodologiques sont validées par une procédure détachée de contingences purement locales.

La répartition des financements des appels à projets interrégionaux figure en annexe 3.

Les listes des projets retenus par la DIRC devra parvenir à la DHOS, mission OPRC, dans les conditions et délais précisés à l'annexe 2.

III- LA PROMOTION DES PROJETS RETENUS

En permettant la transposition en droit interne des dispositions de la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a modifié considérablement les modalités d'autorisation et de mise en œuvre des recherches biomédicales (articles L. 1121-1 et suivants du code de la santé publique).

L'attention des promoteurs est donc attirée sur le respect impératif des règles de promotion au sens des dispositions des articles L 1121-1 et suivants du code de la santé publique, tels qu'ils résultent de la loi n°2004-806 du 9 août 2004, et des textes réglementaires qui devraient être publiés en application de la loi au début de l'année 2006.

De manière générale, il est naturel que l'établissement hospitalier d'affectation des praticiens désignés en qualité d'investigateurs principaux se porte promoteur des projets retenus dans le cadre du PHRC. Outre le rappel du nécessaire respect de l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires régissant la promotion, en vigueur à la date de parution de la présente circulaire ou dont la publication interviendrait au cours de l'année 2006, deux précisions apparaissent particulièrement nécessaires :

- La décision de financement en vue de la mise en œuvre d'un PHRC national n'entraîne pas obligation systématique pour l'établissement hospitalier d'affectation de se porter promoteur, dès lors que l'acceptation de cette qualité peut entraîner la mise en jeu d'un régime de responsabilité pénale spécifique.
Si une DRC estime, en considération de connaissances scientifiques ou d'informations nouvelles (données de pharmacovigilance, recommandations de l'AFSSAPS, publications scientifiques, modifications du protocole postérieurement à la décision de financement ...), que la mise en œuvre d'un projet retenu au titre du PHRC peut présenter des risques sérieux pour les personnes se prêtant à la recherche, il lui est possible de refuser que l'établissement se porte promoteur.
Elle en informe dans les meilleurs délais la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (mission OPRC) et, le cas échéant, l'Institut national du cancer.
- La conduite d'essais multicentriques nationaux ou internationaux de grande ampleur peut amener un établissement à déléguer la promotion et la gestion d'études, par voie conventionnelle, notamment à une association.

Sauf les cas exclus par la loi, le fait pour un établissement public de confier la gestion d'un projet à une association ne paraît pas illégal en lui-même, dès lors qu'il n'a ni pour objet, ni pour effet, d'affranchir l'établissement ou l'association du respect de la législation et de la réglementation en vigueur.

Toutefois il est clair que la décision du responsable de l'établissement tendant à confier la réalisation d'une étude à une association ne peut résulter que d'une analyse, au cas par cas, lui permettant de tenir compte de différents aspects qui ont été rappelées dans la circulaire DHOS – OPRC n° 30 du 17 janvier 2005 relative au programme hospitalier de recherche clinique 2005.

IV – LA PARTICIPATION AU FINANCEMENT DE PROGRAMMES ET STRUCTURES

Depuis plusieurs années, une partie significative des crédits du PHRC est consacrée au financement de programmes ou de structures de recherche :

- Le programme « AVENIR – Jeunes chercheurs », développé par l'Inserm et auquel la DHOS apporte son soutien depuis 2002 : ce programme permet de financer des contrats de trois ans pour de jeunes chercheurs mettant en œuvre des projets dans le domaine de la recherche biomédicale et en santé ;
- Les centres d'investigation clinique (CIC) et leurs différentes déclinaisons (CIC spécialisés en épidémiologie clinique – CIC-EC, CIC intégrés en biothérapie – CIC-BT), en partenariat avec l'Inserm : le soutien apporté par la DHOS à la création de ces structures a permis de labelliser vingt-quatre CIC, onze CIC-BT et sept CIC-EC au sein des établissements de santé ;
- Les Instituts fédératifs de recherche (IFR), en partenariat avec le ministère chargé de la recherche : depuis 2000, vingt IFR ont été soutenus.

Cette politique sera poursuivie dans le cadre du PHRC 2006 notamment par :

- La confirmation du soutien apporté au programme « AVENIR – Jeunes chercheurs » et aux Instituts fédératifs de recherche ;

- La participation au financement des études préalables à la création de centres thématiques de recherche et de soins (CTRS) :

Par l'intermédiaire d'un appel à candidatures destiné aux organismes de recherche, aux universités et aux centres hospitaliers universitaires (qui élaboreront un dossier commun) et dont la gestion a entièrement été déléguée à l'Inserm, le Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche et le Ministre de la santé et des solidarités souhaitent favoriser l'émergence de « centres thématiques de recherche et de soins (CTRS) ».

Les CTRS devraient constituer des « pôles de recherche et de soins au plus haut niveau international » ayant pour vocation d'assurer « la continuité de la recherche fondamentale à la recherche physiologique, clinique et épidémiologique au profit du progrès médical, sur des thèmes dont le développement est jugé prioritaire ».

Les CTRS auraient pour mission de « favoriser l'intégration entre recherche de haut niveau, recherche translationnelle et soins innovants au travers d'approches multidisciplinaires, en s'attachant à renforcer les collaborations avec toutes les institutions régionales, nationales et interrégionales dans le but de renforcer leur potentiel ». Les CTRS associeraient par ailleurs des « acteurs du monde industriel ».

L'objectif affiché est de parvenir à créer cinq à dix CTRS au cours des trois prochaines années. Les candidatures sélectionnées bénéficieront d'une aide financière d'un montant de 50 000 € à 150 000 € par an sur trois ans, destinée à l'élaboration du projet scientifique et technique, du plan de financement et pour « la recherche d'investisseurs publics et/ou privés ».

Au terme des trois ans, les CTRS devront avoir trouvé les moyens de leur « consolidation » afin de prétendre à une labellisation. La forme juridique des CTRS ne fait l'objet d'aucune précision, les promoteurs étant donc a priori libres de leur choix en ce domaine.

V – LA GESTION DES CREDITS

Les crédits du PHRC sont attribués au titre d'un exercice tarifaire (enveloppe MIGAC), renouvelable pour la seule durée déclarée du projet. Ces crédits n'ont pas de caractère pérenne. Ils donnent lieu à un suivi spécifique au plan national.

Les moyens sollicités par les établissements de santé font chaque année l'objet d'une attention particulière, et sont généralement ajustés en fonction des besoins estimés par les experts comme nécessaires à la conduite des projets.

Il est demandé aux DRC de veiller à une évaluation plus rigoureuse des moyens financiers demandés, s'agissant notamment des moyens en personnel qui doivent intégrer l'ensemble des charges sociales et répondre à l'objectif de professionnalisation de la recherche clinique hospitalière défini dans le cadre de la circulaire DHOS – OPRC n° 252 du 26 mai 2005 relative à l'organisation de la recherche clinique et au renforcement des personnels de recherche clinique.

Par nature, les crédits du PHRC, qu'il s'agisse de l'appel à projets national ou des appels à projets interrégionaux, sont exclusivement affectés à la section d'exploitation de l'établissement bénéficiaire qui met à disposition, éventuellement et en tant que de besoin, les moyens nécessaires aux autres établissements participant au projet. A titre d'exemple, ces crédits pourront concerner l'acquisition de consommables, la location de matériels et la rémunération de personnels sous forme de contrats à durée déterminée ou de contrats d'étude pendant la durée du projet.

Certains établissements consacrent déjà, et parfois depuis plusieurs années, des crédits à des actions de recherche clinique. Dans ce cas, les crédits d'aide à la recherche clinique qui peuvent leur être alloués au titre du PHRC viennent s'ajouter aux crédits préexistants et non s'y substituer. En effet, l'encouragement à la recherche clinique doit conduire à augmenter les moyens qui lui sont consacrés et non pas à modifier les sources de financement.

Le contrôle de la consommation des crédits est exercé par la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, dont les décisions sont communiquées aux agences régionales de l'hospitalisation.

S'agissant des enveloppes déconcentrées, elles feront l'objet d'une notification après remontée des décisions des DIRC et contrôle administratif des dossiers. Vous trouverez en annexe 3 la répartition des crédits par inter-région.



Toutes informations peuvent être recueillies auprès de la DHOS, mission OPRC

- Personne chargée du dossier: Christophe MISSE Tel : 01 40 56 64 18, christophe.misse@sante.gouv.fr
- Secrétariat tél. : 01 40 56 40 16 ou 01 40 56 44 02, marie-lucie.peretti@sante.gouv.fr
- Télécopie : 01 40 56 52 17

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur de l'Hospitalisation
Et de l'Organisation des Soins



Jean CASTEX