

SANTÉ

ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Direction générale de l'offre de soins

Sous-direction du pilotage
de la performance des acteurs
de l'offre de soins

Bureau innovation et recherche clinique (PF4)

Instruction DGOS/PF4 n° 2015-105 du 1^{er} avril 2015 relative au programme de recherche translationnelle en santé pour l'année 2015

NOR : AFSH1508447J

Validée par le CNP le 27 mars 2015. – Visa CNP 2015–56.

Catégorie : directives adressées par la ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

Résumé : la DGOS et l'ANR lancent le programme de recherche translationnelle en santé pour l'année 2015.

Mots clés : PRT-S – recherche translationnelle – appel à projets.

Annexe : Déroulement et financement des projets.

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes à Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des agences régionales de santé.

La direction générale de l'offre de soins (DGOS) et l'Agence nationale de la recherche (ANR) lancent le programme de recherche translationnelle en santé (PRT-S) pour l'année 2015.

Objectifs

La recherche translationnelle en santé constitue une interface dynamique entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. En lien avec la recherche clinique, elle est orientée vers les patients, avec un souci d'application future directe ou au décours de développements ultérieurs. Ainsi, les résultats de la recherche fondamentale¹ et cognitive peuvent être transposables en recherche clinique *via* la recherche translationnelle². Cette recherche translationnelle en santé est l'objet du PRT-S qui concerne des projets de recherche dont le niveau de maturité technologique, ou TRL pour *Technology Readiness Level*³, est compris entre 5A et 6B.

Le PRT-S répond aux besoins spécifiques de financement des recherches situées en aval des programmes de recherche fondamentale et en amont du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

Pour intensifier et accélérer les échanges entre chercheurs fundamentalistes et cliniciens, le PRT-S soutient les projets qui associent systématiquement au moins une équipe d'un organisme de recherche et au moins une équipe clinique d'un établissement de santé.

Les autres objectifs du PRT-S sont :

(i) l'accélération des transferts des connaissances des laboratoires de recherche vers les établissements de santé (« *bench to bed* »);

¹ Qui vise l'identification et la validation de concepts innovants au plan fondamental.

² Qui vise à valider la transposabilité clinique d'un concept innovant préalablement validé sur le plan fondamental et cognitif.

³ <https://www.medicalcountermeasures.gov/federal-initiatives/guidance/integrated-trls.aspx>
http://mrmc.amedd.army.mil/index.cfm?pageid=researcher_resources.ppa.e.atostat_table_2

(ii) l'accélération des transferts des connaissances des établissements de santé vers les laboratoires de recherche (« *bed to bench* »);

(iii) la prise en compte des contraintes imposées par les investigations chez l'homme (éthiques, réglementaires, d'assurance qualité, de logistique, etc.) dès les étapes précoces de la recherche afin de diminuer les risques d'échec aux étapes ultérieures;

(iv) la diffusion des résultats issus de la recherche dans au minimum une publication scientifique internationale avec comité de lecture.

Champ

Le PRT-S s'adresse :

- exclusivement aux projets associant des équipes des laboratoires d'un organisme de recherche et des équipes cliniques des établissements de santé français⁴;
- aux recherches ayant pour caractéristique l'approfondissement de la compréhension des mécanismes sur lesquels reposent le cadre conceptuel du projet (la description et la validation chez l'humain de tout phénomène clinique, biologique, comportemental ou d'imagerie susceptible de contribuer à une meilleure connaissance et compréhension de la maladie concernée et/ou susceptible de fournir un marqueur prédictif de sa gravité et de son évolution).

À titre d'exemple et de manière non limitative, sont concernées dans le PRT-S :

- les études de phase 0⁵;
- les études permettant d'évaluer de nouveaux marqueurs cliniques, biologiques ou d'imagerie conditionnant une recherche clinique future;
- les études à visée physiopathologique réalisées sur des produits dérivés de patients (cellules, tissus, etc.) ou encore sur des modèles pertinents de pathologies et dont le rationnel et les données préliminaires prédisent une application clinique rapide;
- les adaptations des procédures expérimentales pour la production à grande échelle, l'administration à un organisme de grande taille;
- les études de toxicologie et de bio-distribution chez l'animal;
- les études de faisabilité, de tolérance et/ou d'efficacité chez un gros animal (primate non-humain, chien, porc, etc.);
- les études expérimentales caractérisant les mécanismes biologiques associés à la validation de marqueurs mis en évidence par une analyse épidémiologique antérieure.

Le PRT-S ne s'adresse pas :

- aux projets qui concernent les thématiques du cancer, du VIH, du VHB et du VHC;
- aux recherches ne reposant pas sur une preuve de concept solidement documenté;
- aux recherches purement fondamentales. En particulier, il ne soutient pas les projets abordant uniquement l'identification d'un principe actif (par exemple par criblage), la modification d'un principe actif pour augmenter son efficacité ou sa tolérance (par modification chimique);
- aux recherches ayant un impact direct sur la prise en charge des patients (TRL 6C et au-delà);
- aux recherches cliniques pour lesquelles les conditions d'une première étude chez l'homme sont réunies, telles que les études de phase I ou I/II pour le médicament, études de faisabilité équivalentes pour les dispositifs médicaux et les actes (ces recherches sont éligibles au PHRC);
- aux recherches concernant les innovations organisationnelles et l'expérimentation des modalités d'offre de soins;
- aux recherches sur l'impact de la recherche sur la prise en charge des patients et la santé des populations, sur l'organisation des établissements de santé, sur la qualité des systèmes des soins, ainsi que les études de coût-efficacité (ces recherches sont éligibles au programme de recherche sur la performance du système des soins [PREPS]);
- aux recherches relatives à l'organisation, la structuration et/ou l'informatisation des dossiers médicaux;
- aux projets dont le but est uniquement la constitution ou l'entretien de cohortes ou de collections biologiques, ou uniquement des études de génétique des populations.

⁴ Définis aux articles L.6111-1 et suivants, L.6141-1 et suivants et L.6161-1 et suivants du code de la santé.

⁵ <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf>. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 16 (June 1), 2009: pp 2586-2588.

Critères de recevabilité et d'éligibilité des projets

Pour être recevable :

- la composition du consortium doit faire intervenir au moins une équipe d'un organisme de recherche et une équipe clinique d'un établissement de santé ou d'un GCS. L'équipe clinique est définie comme une équipe en contact direct avec les patients (service médical, imagerie, chirurgie). Tout personnel d'un établissement de santé, ou d'un GCS, peut soumettre un projet sous réserve de l'engagement du responsable légal de l'établissement, ou du GCS. Lors de la soumission, le porteur de projet peut solliciter l'établissement de santé, ou le GCS, coordonnateur de son choix sous réserve de l'accord du représentant légal de son établissement de santé, ou GCS, de rattachement ;
- les coordonnateurs des projets, pour les organismes de recherche et les établissements de santé ne doivent pas être membre des comités de sélection (comité d'évaluation ou de pilotage, jury) du PRT-S ;
- pour les candidatures dont les lettres d'intention seront sélectionnées, le dépôt des dossiers complets devra contenir un planning envisageant le déroulement du projet sous forme de jalons. Ces jalons devront permettre d'évaluer la corrélation entre progression du projet et montant des dépenses à intervalles réguliers (intervalle d'une durée maximale de 12 mois).

Pour être éligible :

- le projet doit entrer dans le champ de l'appel à projets ;
- le projet doit respecter le cadre éthico-réglementaire applicable à l'étude.

La DGOS confie la gestion du PRT-S à l'ANR. La DGOS valide les projets retenus sous réserve de leur conformité aux orientations définies dans la présente instruction.

La sélection des projets en deux étapes s'applique au PRT-S. Pour les candidats dont la lettre d'intention aura été présélectionnée, un dossier complet présentant le projet devra être déposé. Le classement des projets se fera selon les principes de l'évaluation par les pairs et de l'examen par un jury indépendant.

Financement des projets et gestion des fonds

Chaque projet retenu fait l'objet d'un financement conjoint par l'ANR et la DGOS. Les coûts portés par les laboratoires d'organismes de recherche seront financés par l'ANR et les coûts portés par les équipes des établissements de santé seront financés par la DGOS. Les montants des financements demandés pour les laboratoires d'organismes de recherche et pour les équipes d'établissements de santé peuvent être différents mais ne peuvent pas être nuls.

En cas de sélection de la lettre d'intention, la grille budgétaire de la DGOS et celle de l'ANR devront obligatoirement être utilisées lors du dépôt des dossiers complets. Ces grilles budgétaires seront disponibles sur le site Internet du ministère chargé de la santé (<http://www.sante.gouv.fr/recherche-et-innovation.fr>) et sur le site Internet de l'ANR (<http://www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet/documents/appel-detail0/appel-a-projets-generique-2015-2015/>).

Le financement des projets soumis dans l'axe 11. « Recherche translationnelle en santé » du Plan d'action 2015 et appel à projets générique 2015 de l'ANR sera conditionné à la sélection du projet par le comité d'évaluation scientifique *ad hoc* mis en place par l'ANR (CES 17).

Concernant le versement des financements de l'ANR, le règlement financier de l'ANR est la référence (<http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/documents/2014/Reglement-financier-2014-1.pdf>)

Concernant le versement des subventions DGOS, les crédits délégués sont destinés à l'usage exclusif des établissements de santé, ou GCS, impliqués dans le projet. Le reversement de tout ou partie de ces crédits à d'autres organismes ou personnes morales ou physiques n'est pas autorisé, sauf dans le cas où le prestataire ainsi sollicité met en œuvre des compétences que les établissements de santé, ou les GCS, impliqués dans le projet ne possèdent pas en interne.

Dans ce cas :

- les tâches faisant l'objet de la prestation devront être précisément explicitées et décrites dans le projet complet soumis à l'appel à projets ;
- le respect strict des règles de mise en concurrence adaptées à la nature juridique du gestionnaire des fonds doit être observé.

La participation d'un organisme, d'une personne morale ou physique en tant que partenaire associé à la conception et/ou à la réalisation d'un projet et dont la participation ne donne pas lieu à une facturation et/ou à un reversement de crédits peut donner lieu à une valorisation en termes de

publication ou de partage des droits de propriété intellectuelle. Dans cette hypothèse, les termes de l'accord portant sur la valorisation sont à discuter entre le porteur de projet et le(s) partenaire(s) et doivent être indiqués dans le dossier complet.

Pour les projets sélectionnés, les crédits DGOS seront délégués à l'établissement de santé, ou au GCS, selon les circuits budgétaires *ad hoc*.

Un projet déjà financé ne peut pas faire l'objet d'une nouvelle demande de financement. Par ailleurs, une même lettre d'intention ne peut pas être soumise la même année dans le cadre de plusieurs appels à projet financés ou cofinancés par la DGOS et/ou par l'ANR.

Les études ancillaires à des projets financés et/ou soumis aux différents appels à projet de la DGOS et/ou l'ANR sont recevables si et seulement si elles font l'objet d'une soumission indépendante du projet de recherche initial.

Modalités de suivi des projets

Le suivi du PRT-S est confié à l'ANR qui est l'interlocuteur des porteurs de projets et des établissements gestionnaires.

Les dossiers complets doivent contenir le planning prévisionnel des phases telles que précisées dans l'annexe.

Le suivi des projets sera réalisé conformément au règlement de l'ANR. Ce règlement fixe le calendrier de remise des rapports d'activité et de versement des différentes tranches budgétaires ANR. Conformément à ce calendrier, les rapports seront communiqués par les établissements gestionnaires à l'ANR en charge de les transmettre à la DGOS.

Le financement DGOS des projets retenus s'appuie sur un découpage en phases de leur déroulement (confère l'annexe). La délégation des crédits est liée à ce découpage. Le versement de la tranche de financement pour la réalisation de la phase $N + 1$ est ainsi conditionné par la production des éléments attestant la finalisation de la phase N (jalons). Le coordonnateur communique ces informations dans le cadre des rapports d'activité.

Si applicable, pour demeurer éligibles aux financements de la DGOS, les projets retenus doivent obligatoirement être inscrits sur le site ClinicalTrials.gov ou sur un registre compatible⁶. Les données de ce registre devront être tenues à jour.

Le financement du projet peut être maintenu en cas de modifications du protocole initialement financé, sous réserve que ce protocole modifié permette de répondre à la question initialement posée.

Ces modifications doivent être justifiées au plan scientifique, ne doivent pas entraîner une diminution du niveau de preuve de la réponse obtenue par rapport à celui escompté initialement et peuvent, le cas échéant, entraîner une diminution du budget initial du projet.

Par ailleurs, le champ PMSI « innovation et recherche clinique » permet l'identification des prises en charge hospitalières pour lesquelles un patient a bénéficié d'une technologie de santé dans le cadre d'un projet de recherche spécifié. Les établissements de santé participant aux projets de recherche financés par la DGOS doivent donc systématiquement renseigner le champ « innovation et recherche clinique » au moyen du numéro d'identification communiqué par la DGOS aux acteurs concernés lors de la notification.

Publications et communications

Les publications résultant des projets financés dans le cadre des appels à projets faisant l'objet de la présente instruction doivent clairement identifier l'ANR ainsi que l'établissement de santé ou le GCS coordonnateur et doivent obligatoirement porter la mention : « *This study was supported by a grant from the French Ministry of Health* (acronyme du programme, année du programme, n° d'enregistrement : ex PRT-S-2015-XXXX) and the French National Research Agency (ANR-15-CE17-XXXX, où XXXX représente le n° du projet) ».

De plus, toute action de communication faisant référence à un projet financé dans le cadre de l'appel à projets faisant l'objet de la présente instruction doit mentionner le nom du programme ainsi que les soutiens de l'ANR et du ministère chargé de la santé.

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur général de l'offre de soins,
J. DEBEAUPUIS

*Le secrétaire général des ministères
chargés des affaires sociales,*
P. RICORDEAU

⁶ Voir www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html Important : le registre choisi devra comporter une fonction de suivi, ou audit trail, des données modifiées.

ANNEXE

DÉROULEMENT ET FINANCEMENT DES PROJETS

1. **Objet**

La présente procédure a pour objet de préciser les modalités de suivi des projets sélectionnés dans le cadre des appels à projets de la DGOS en matière de recherche sur les soins et l'offre de soins.

Depuis la circulaire budgétaire DGOS/R1 n° 2012-131 du 16 mars 2012, la DGOS conditionne le financement des projets à leur niveau d'avancement. Le suivi des projets s'appuie sur un découpage en phases de déroulement des projets. Le versement des crédits en tranches successives est lié à ce découpage, traduisant le niveau d'avancement des projets comme spécifié dans la procédure de suivi publiée au sein de la circulaire DGOS/R1 n° 2013-376 du 30 octobre 2013.

2. **Champ d'application**

Les dispositions générales s'appliquent à l'ensemble des projets PRT-S retenus en 2015.

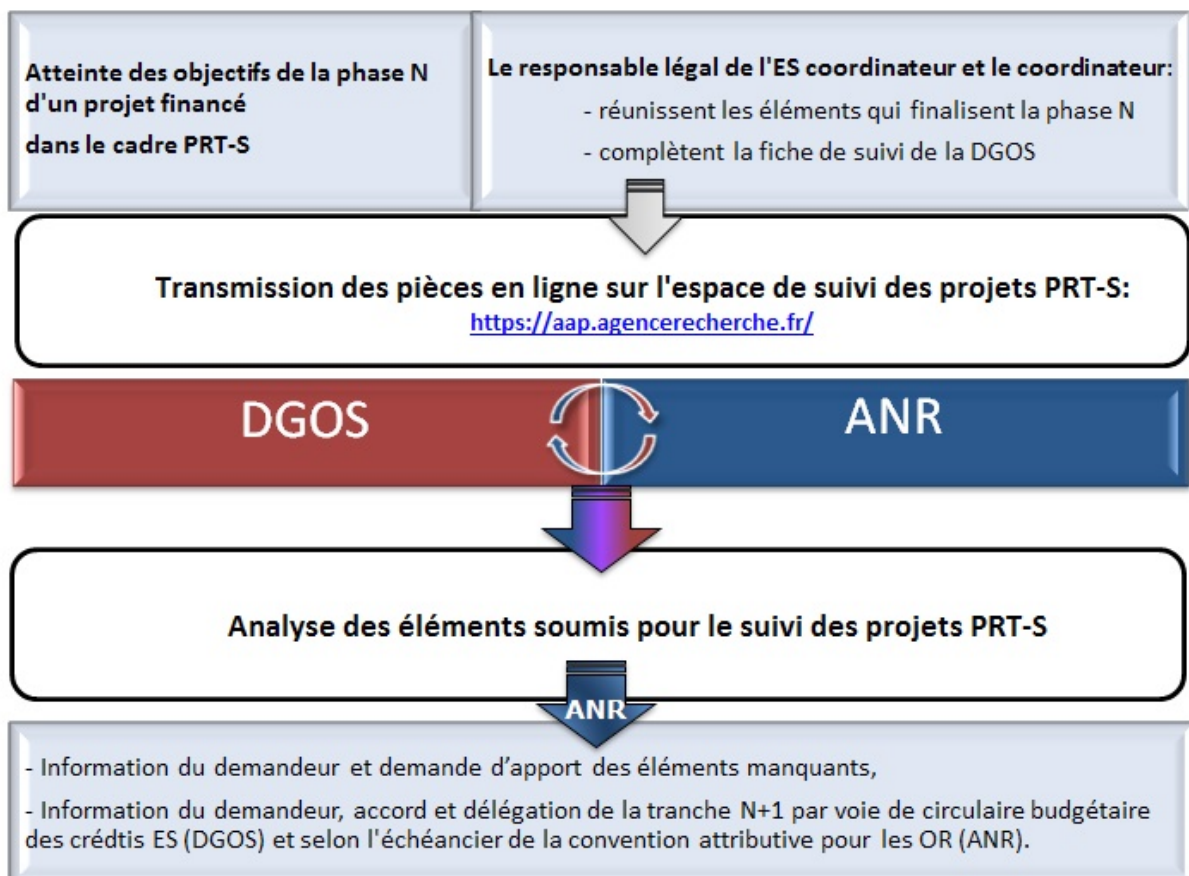
La DGOS confie à l'ANR la responsabilité du suivi des projets sélectionnés au PRT-S. L'ANR est l'interlocuteur des porteurs de projets et des établissements gestionnaires pour ces projets.

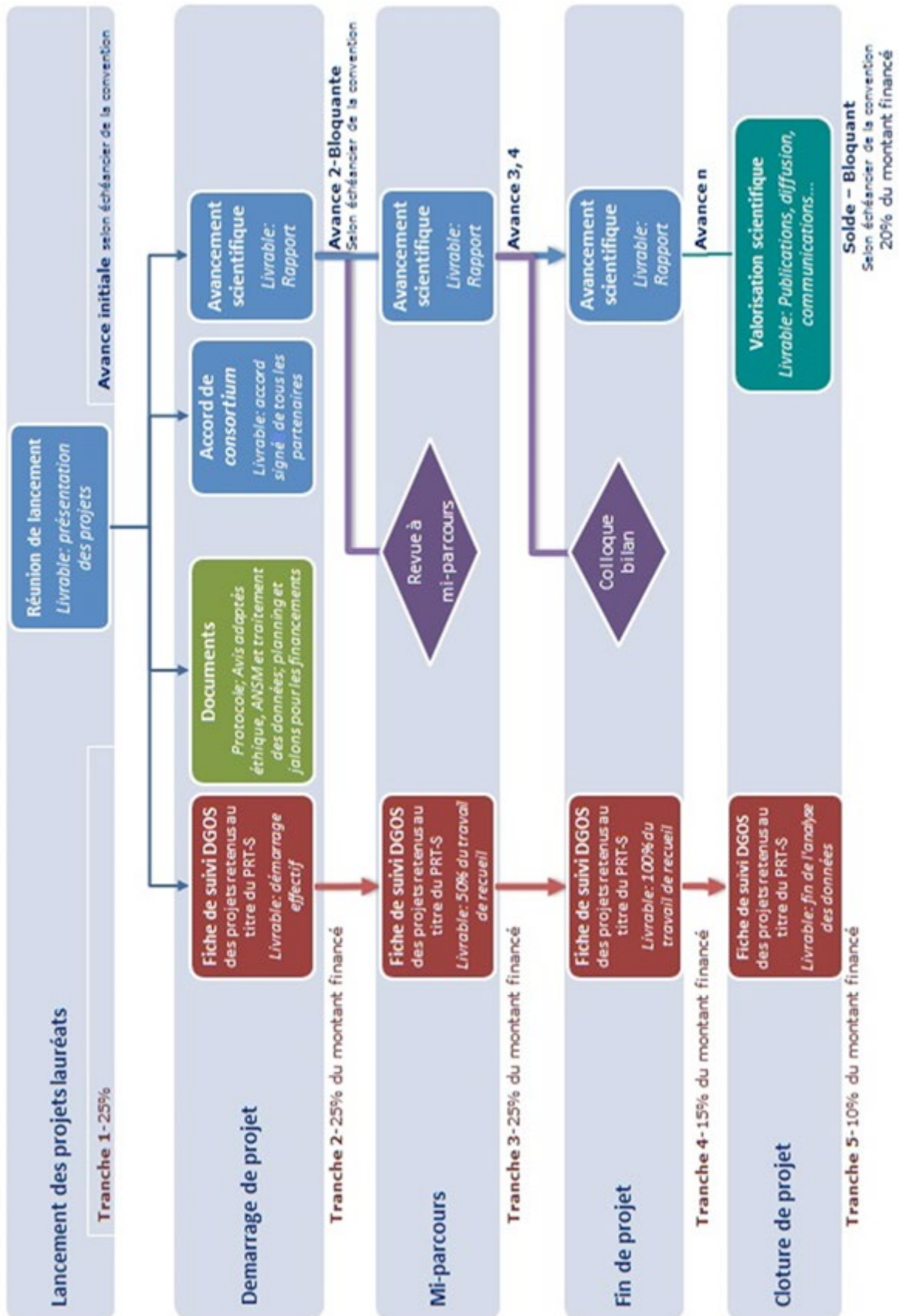
3. **Découpage en phases des projets et tranches de financement DGOS associées**

Le déroulement d'un projet est identifié en 5 phases, associées à 5 tranches de financement DGOS.

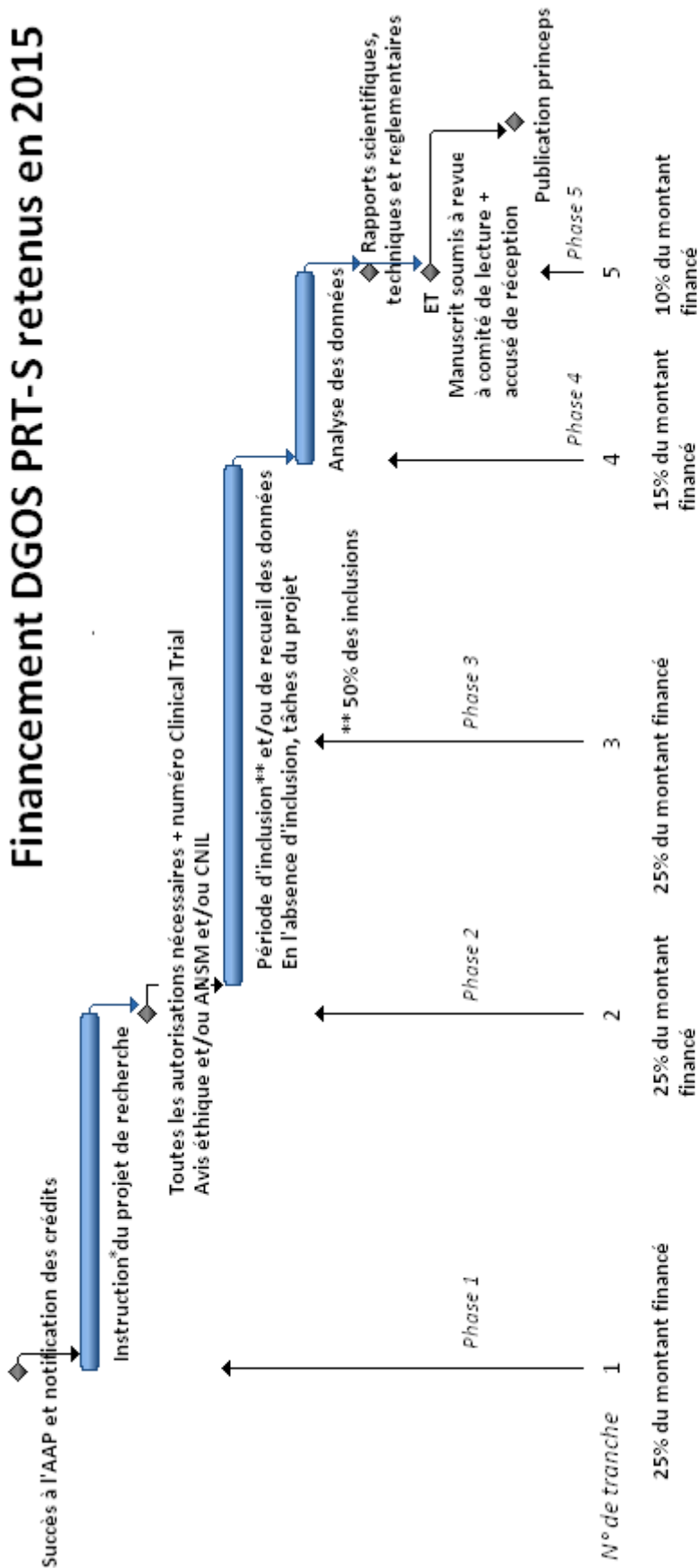
Le versement de la tranche de financement pour la phase $N + 1$ est conditionné par la production des éléments qui finalisent la phase N (cf. schéma année 2015 ci-joint).

4. **Modalités de communication des éléments de suivi par les porteurs de projets à l'ANR**





Financement DGOS PRT-S retenus en 2015



* instruction du projet : préparation et validation de tout document nécessaire au bon déroulement du projet, des circuits nécessaires à sa bonne organisation -circuit patients, imagerie, biologie, données, médicaments, etc.-, actions en vue de l'obtention des avis réglementaires...

DGOS PF4 v1-2