



Documents attendus en France concernant la partie II de dossiers de demande d'évaluation d'essais cliniques de médicament

Version 2 du 2 février 2022

Historique des versions	
V1 – 17/01/2021	-
V2 – 02/02/2022	Formulaire collection d'échantillons biologiques : remplacement du formulaire national par le formulaire CTEG

Table des matières

Abbréviations	2
1. MODALITÉS DE RECRUTEMENT (correspondant au point 1.K de l'annexe 1 du CTR).....	3
Formulaire européen « Recruitment and Informed consent procedure template »	3
Copie du matériel et des documents utilisés pour le recrutement	4
Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022	4
2. INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ (correspondant au point 1.L de l'annexe 1 du CTR)	5
Formulaire européen "Recruitment and Informed consent procedure template"	5
Document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche	5
Le formulaire de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche	5
3. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR (correspondant au point 1.M de l'annexe 1 du CTR)	5
Liste des sites et des investigateurs principaux	5
CV formation aux bonnes pratiques cliniques (BPC).....	6
Le formulaire européen "Declaration of Interest Template"	6
4. ADÉQUATION DES ÉQUIPEMENTS (correspondant au point 1.N de l'annexe 1 du CTR).....	6
Le formulaire européen "Site Suitability Template"	6
Autorisation de lieu	6
5. PREUVE D'AFFILIATION À UNE ASSURANCE OU À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION (correspondant au point 1.O de l'annexe 1 du CTR)	6
Attestation d'assurance.....	6
6. DISPOSITIONS FINANCIÈRES ET AUTRES (correspondant au point 1.P de l'annexe 1 du CTR) ...	7
Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022	7
7. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS (correspondant au point 1.Q de l'annexe 1 du CTR)	7

8.	PREUVE DE LA CONFORMITÉ DU TRAITEMENT DES DONNÉES AVEC LA LÉGISLATION DE L'UNION SUR LA PROTECTION DES DONNÉES (correspondant au point 1.R de l'annexe 1 du CTR) ..	7
	Si le promoteur revendique la conformité à une Méthodologie de Référence (MR) :	7
	Si la recherche n'est pas conforme à une MR :	8
9.	CONFORMITE AVEC LES REGLES APPLICABLES EN MATIERE DE COLLECTE, DE CONSERVATION ET D'UTILISATION FUTURE DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES DU PARTICIPANT (en vue de l'application du point 1.h de l'article 7 du CTR)	8
	Formulaire européen « Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples (Article 7.1h) »	8
10.	LA CONFORMITE DES MODALITES DE RETRIBUTION OU D'INDEMNISATION DES PARTICIPANTS AVEC LES EXIGENCES FIXEES AU CHAPITRE V (en vue de l'application du point 1.b de l'article 7 du CTR)	8
	Formulaire européen "Payment compensation template"	8
11.	LA CONFORMITE DES MODALITES DE RETRIBUTION DES INVESTIGATEURS (en vue de l'application du point 1.b de l'article 7 du CTR)	9
	Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022	9
	Annexe : « checklist » des pièces attendues en France pour la partie II des CTA.....	10

Abbréviations

BPC	Bonnes pratiques cliniques
CNIL	Commission nationale informatique et libertés
CRO	<i>Contract research organisation</i>
CSP	Code de la santé publique français
CTA	<i>Clinical trial application</i> , dossier de soumission d'une demande d'évaluation d'essai clinique de médicament
CTEG	<i>Clinical trial expert group</i>
CTR	<i>Clinical trial regulation</i> , Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE
CV	Curriculum vitae
MR	Méthodologie de référence
ONIAM	Office national d'indemnisation des accidents médicaux
RGPD	Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données)

Le présent document a pour objet de préciser les documents spécifiques à la France qu'il convient de déposer pour que le CPP puisse procéder à l'évaluation de la partie II des dossiers d'essais cliniques régis par le règlement (EU) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament et destinés à être conduits au moins en partie en France.

Ces pièces sont à télécharger dans le système d'information européen (*Clinical trial information system, CTIS*). Dans le cas particulier des demandes de recours après un avis initial défavorable sur la partie II d'un dossier d'essai clinique soumis sur le CTIS, elles sont à déposer dans le système d'information français, le SIRIPH2G. Le SIRIPH2G sera mis à jour pour permettre le dépôt de ces documents à partir de la version 3.1 prévue début avril 2022. Les dossiers soumis conformément à la directive dans le cadre des dispositions transitoires sont déposés dans le SIRIPH2G et ne sont pas concernés par le présent document.

Les pièces sont listées ci-dessous dans le même ordre que dans l'annexe I du règlement (EU) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament qui décrit la composition des dossiers.

L'ensemble des formulaires européens élaborés par le *clinical trial expert group* (CTEG) sont disponibles à l'adresse https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en#fragment1. De façon générale, ces formulaires européens sont à soumettre dans leur version disponible sur Eudralex en langue anglaise, et à compléter en français. Lorsque ces formulaires mentionnent "This form may be used by Sponsors of clinical trials as part of the application dossier. This is not a mandatory form and different national arrangements may be in place which should be confirmed prior to submission.", les dispositions nationales auxquelles renvoient ces formulaires figurent dans le présent document.

Le document additionnel est disponible à l'adresse <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph> et est soumis en français complété en français. Dans le CTIS, il peut techniquement être chargé dans toutes les catégories de pièces à joindre au dossier. Par convention, nous proposons de le charger dans la catégorie « financial and other arrangements ».

Tous les documents peuvent être signés électroniquement. Pour mémoire, tous les documents signés destinés à être publiés par le CTIS doivent être soumis également en version non signée en vue de cette publication.

1. MODALITÉS DE RECRUTEMENT (correspondant au point 1.K de l'annexe 1 du CTR)

Formulaire européen « Recruitment and Informed consent procedure template »

Le formulaire type "Recruitment and Informed consent procedure template" élaboré par le CTEG est soumis complété en français, y compris si toutes les informations figurent dans le protocole en anglais.

- Au point 1.3 du formulaire : L'objectif est de démontrer que le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) est respecté. Il convient que le promoteur démontre que seules les personnes autorisées ont accès aux données identifiantes et que la conception du système le permet.

Le devenir des données des personnes identifiées, sélectionnées et non incluses, doit être spécifié.

La réponse peut être que les procédures liées au recrutement sont faites dans le respect de la MR-001.

S'il n'y a pas de dispositif particulier mis en place par le promoteur pour la recherche de patients potentiels et que celle-ci est faite par les centres investigateurs eux-mêmes par leurs propres moyens (en général, une recherche de patients dans leurs fichiers patients), l'investigateur ayant accès au dossier médical du patient et ces données médicales restant confidentielles sans que le promoteur n'y ait accès, alors il n'y a pas de requis particulier à respecter par le promoteur.

- Au point 1.10 du formulaire : il n'y a pas de recommandations nationales relatives à d'autres informations à transmettre au comité d'éthique concernant l'information du participant et le recueil de son consentement.

Concernant la note d'information en elle-même, il est recommandé de se référer à la note d'information simplifiée publiée sur le site de la CNRIPH (<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph>)

- Au point 3.3 du formulaire, le règlement renvoyant à la loi nationale, c'est le code civil qui s'applique pour déterminer le ou les représentants légaux d'un participant mineur.
- Au point 6, le recueil du consentement par moyen simplifié est possible en France.

Copie du matériel et des documents utilisés pour le recrutement

Conformément à l'annexe I k. du règlement (point 60), lorsque le recrutement des participants est effectué au moyen d'annonces publicitaires, des copies du matériel de publicité sont présentées, y compris tout document imprimé ainsi que tout enregistrement sonore ou vidéo utilisé. Les procédures proposées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires sont décrites. Ceci comprend notamment des copies des communications utilisées pour inviter les participants à participer à l'essai clinique et les dispositions prises pour informer ou conseiller les personnes qui se manifestent et dont il s'avère qu'elles ne peuvent pas participer à l'essai clinique.

Note : Il convient de tenir compte des exigences réglementaires relatives à la publicité.

Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022

Le document additionnel pour la soumission d'un essai clinique de médicament en France est rempli en français, signée du promoteur ou de la CRO si c'est la CRO qui soumet le dossier, indiquant si la participation à l'essai entraîne une interdiction de participer simultanément à un autre essai et la période d'exclusion prévue.

Il est possible dans ce document additionnel de renvoyer au(x) document(s) du dossier en français si les informations demandées y figurent (y compris les justifications de l'existence

d'une période d'exclusion et de sa durée), en précisant l'intitulé du/des documents et le numéro de page.

Exigences linguistiques : formulaire européen en anglais complété en français, nouveau document additionnel en français, matériel, et documents de recrutement en version française.

2. INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ (correspondant au point 1.L de l'annexe 1 du CTR)

Formulaire européen "Recruitment and Informed consent procedure template"
Cf point 1 ci-dessus.

Document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche

Il est recommandé de se référer à la note d'information simplifiée publiée sur le site de la CNRIPH (<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph>).

Si le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché en France, le dossier comprend une comparaison et, le cas échéant, la description et la justification des divergences pertinentes en termes de sécurité des personnes entre le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche et la notice prévue au R. 5121-148 du CSP, au regard des contre-indications graves ou des mises en garde ou précaution d'emploi particulières.

Le formulaire de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Exigences linguistiques : Le formulaire européen, fourni en anglais, doit être complété en français, fiche d'information et formulaire de recueil du consentement en version française.

3. APTITUDE DE L'INVESTIGATEUR (correspondant au point 1.M de l'annexe 1 du CTR)

Liste des sites et des investigateurs principaux

Un document (ou la saisie des informations dans le CTIS) fournit la liste des sites d'essais cliniques prévus, avec pour chaque site le nom et la fonction des investigateurs principaux ainsi que le nombre de participants prévus sur les sites (Dans l'attente d'éventuelles futures recommandations du CTEG, fournir le nombre de participants site par site).

Le document peut être un tableau et peut mentionner la référence de l'autorisation de lieu de recherche le cas échéant, ainsi que la référence du formulaire "Site suitability template" rempli pour chaque site.

CV formation aux bonnes pratiques cliniques (BPC)

Les CV des investigateurs principaux sont fournis en utilisant le modèle de CV type élaboré par le CTEG. Ils sont complétés en français ou en anglais, signés, actualisés et de toute façon datés de moins de 1 an. Ils mentionnent une formation aux BPC de moins de 3 ans.

A défaut, pour les études internationales, il est possible d'utiliser un autre modèle de CV à la condition qu'il reprenne *a minima* l'ensemble des informations listées sur le formulaire européen du CTEG, qu'il soit adapté à la recherche soumise et à la publication via le CTIS, et qu'il respecte les éléments listés à la phrase précédente (à défaut, le dossier pourrait être considéré non recevable).

Le formulaire européen "Declaration of Interest Template"

Le formulaire type "Declaration of Interest Template" élaboré par le CTEG (ou à défaut un formulaire établi par le promoteur contenant *a minima* les informations du formulaire européen) est transmis pour chaque investigateur principal.

Exigences linguistiques : formulaire européen "Declaration of Interest Template" en anglais complété en français. CV en français ou en anglais.

4. ADÉQUATION DES ÉQUIPEMENTS (correspondant au point 1.N de l'annexe 1 du CTR)

Le formulaire européen "Site Suitability Template"

Le formulaire type "Site Suitability Template" est complété en français pour chaque site, y compris si le lieu bénéficie de l'autorisation mentionnée à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique français.

Il est signé du responsable de la structure ou de l'établissement.

Autorisation de lieu

La copie de l'autorisation de lieu mentionnée à l'article L. 1121-13 du CSP est fournie dans les cas prévus à cet article.

La référence d'autorisation peut être mentionnée dans un tableau transmis pour fournir la liste des sites.

Exigences linguistiques : formulaire européen en anglais complété en français.

5. PREUVE D'AFFILIATION À UNE ASSURANCE OU À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION (correspondant au point 1.O de l'annexe 1 du CTR)

Attestation d'assurance

La copie de l'attestation d'assurance est conforme à l'article L. 1121-10 et aux articles R.1121-4 à R.1121-9 du code de la santé publique français.

Elle couvre *a minima* la période courant de la date de première inclusion en France à la date de dernière visite du dernier patient français.

L'attestation peut être annuelle et doit mentionner la date de fin de la recherche et les coordonnées du représentant légal dans l'union européenne.

- Pour mémoire :

- En France, l'article L.1124-1 prévoit que les essais cliniques de médicament sont interdits sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

- L'assureur des essais cliniques doit être localisé dans l'Union Européenne (cf. articles L310-2 et L310-10 du code des assurances).

6. DISPOSITIONS FINANCIÈRES ET AUTRES (correspondant au point 1.P de l'annexe 1 du CTR)

Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022

Comme mentionné au point 1 ci-dessus, le document additionnel pour la soumission d'un essai clinique de médicament en France est rempli en français, signée du promoteur ou de la CRO si c'est la CRO qui soumet le dossier, indiquant les dispositions prévues pour le financement des sites et des investigateurs.

Les informations concernant les indemnités versées aux participants sont prévues au point 10 du présent document.

Exigences linguistiques : document additionnel en français

7. PREUVE DU PAIEMENT DE DROITS (correspondant au point 1.Q de l'annexe 1 du CTR)

La France ne demande pas de document spécifique car ces dispositions sont non applicables en France.

8. PREUVE DE LA CONFORMITÉ DU TRAITEMENT DES DONNÉES AVEC LA LÉGISLATION DE L'UNION SUR LA PROTECTION DES DONNÉES (correspondant au point 1.R de l'annexe 1 du CTR)

Si le promoteur revendique la conformité à une Méthodologie de Référence (MR) :

- Le **récépissé émis par la CNIL** à réception de la déclaration de conformité à la méthodologie homologuée de référence par la commission nationale de l'informatique et des libertés (voir arrêté du 2 décembre 2016 NOR : AFSP1635663A).

Cette déclaration doit porter sur une méthodologie de référence établie en 2016 ou plus tard. La CNIL ne demande pas une nouvelle déclaration de conformité en cas de changement de version de la MR (<https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-la-cnil-adopte-de-nouvelles-mesures-de-simplification>).

- **L'engagement du promoteur** sur le fait que la recherche considérée est conforme à la MR revendiquée indiquée dans le récépissé. L'engagement du promoteur figure dans le **document additionnel** pour la soumission d'un essai clinique de médicament en France, qui rappelle également les points essentiels à respecter pour information.

Si la recherche n'est pas conforme à une MR :

Il convient de préciser dans le document additionnel que l'engagement de conformité à une MR est non applicable. L'autorisation de la CNIL étant postérieure à l'avis du CPP, celui-ci émettra un avis conditionné à la réception de cette autorisation.

Exigences linguistiques : document additionnel en français

9. CONFORMITE AVEC LES REGLES APPLICABLES EN MATIERE DE COLLECTE, DE CONSERVATION ET D'UTILISATION FUTURE DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES DU PARTICIPANT (en vue de l'application du point 1.h de l'article 7 du CTR)

Formulaire européen « Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples (Article 7.1h) »

A la question 2.3, en France un nouveau consentement est nécessaire en cas de changement de finalité dans l'utilisation de la collection.

La question 4.8 n'est pas applicable en France, l'avis d'un comité de protection des personnes n'est pas requis dans cette situation selon la réglementation nationale.

Ce document ne remplace pas l'autorisation d'export des échantillons biologiques donnée par le Ministère de la Recherche.

Exigences linguistiques : formulaire en anglais complété en français

10. LA CONFORMITE DES MODALITES DE RETRIBUTION OU D'INDEMNISATION DES PARTICIPANTS AVEC LES EXIGENCES FIXEES AU CHAPITRE V (en vue de l'application du point 1.b de l'article 7 du CTR)

Formulaire européen "Payment compensation template"

Ce formulaire est complété en français et indique les modalités de remboursement des frais liés à l'étude et de compensation en contrepartie des contraintes subies des participants, permettant d'établir que celle-ci est conforme avec l'article L.1121-11 du code de la santé publique.

En France, l'indemnisation du préjudice est couverte par l'assurance du promoteur ou par l'ONIAM et relève du point 1.O de l'annexe 1 du CTR (point 5 du présent document).

Exigences linguistiques : formulaire européen en anglais complété en français

11. LA CONFORMITE DES MODALITES DE RETRIBUTION DES INVESTIGATEURS (en vue de l'application du point 1.b de l'article 7 du CTR)

Document additionnel version 1 du 10 janvier 2022

Comme mentionné au point 1 ci-dessus, le document additionnel pour la soumission d'un essai clinique de médicament en France est rempli en français, signée du promoteur ou de la CRO si c'est la CRO qui soumet le dossier, indiquant les dispositions prévues pour le financement des sites et des investigateurs.

Exigences linguistiques : document additionnel en français

Annexe : « checklist » des pièces attendues en France pour la partie II des CTA

- Formulaire européen « Recruitment and Informed consent procedure template »
- Copie du matériel et des documents utilisés pour le recrutement
- Document additionnel français pour la soumission d'un essai clinique de médicament (version 1 du 10 janvier 2022)
- Document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche
- Le formulaire de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche
- Liste des sites et des investigateurs principaux
- CV des investigateurs principaux mentionnant leur certification de bonnes pratiques cliniques
- Le formulaire européen "Declaration of Interest Template" pour chaque investigateur principal
- Le formulaire européen "Site Suitability Template" pour chaque site d'investigation
- Autorisation de lieu le cas échéant
- Attestation d'assurance
- Le récépissé émis par la CNIL en cas revendication de la conformité à une MR
- Formulaire européen « Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples (Article 7.1h) »
- Formulaire européen "Payment compensation template"