

FOIRE AUX QUESTIONS JURIDIQUES

04/09/2024

Ce document a été élaboré par la DGS suite aux questions qu'elle reçoit en lien avec des besoins de clarification quant aux textes applicables ou aux modalités d'application des textes dans certaines situations relatives à l'évaluation et à la conduite de recherches impliquant la personne humaine (RIPH), d'essais cliniques (EC) (recherches portant sur le médicament), d'investigations cliniques (IC) (recherches portant sur les dispositifs médicaux (DM) et d'études de performances (recherches portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*).

L'objectif de ce document est de centraliser les réponses apportées et de les rendre accessibles à l'ensemble des parties prenantes en particulier aux promoteurs de projet de recherche et aux membres ou personnels des comités de protection des personnes (CPP).

Ce document a été rédigé avec la cellule de coordination, en lien avec l'ANSM, la présidence de la CNRIPH et la CNIL, que la DGS remercie pour leurs relectures et leurs contributions.

Afin de mieux traiter l'ensemble des demandes relatives à la réglementation, au fonctionnement des CPP, ou aux procédures d'évaluation des projets de recherche notamment des recherches impliquant la personne humaine, des essais cliniques, des investigations cliniques et des études de performances, la DGS remercie l'ensemble des parties prenantes d'utiliser la boîte mail fonctionnelle dgs-plateforme-RIPH@sante.gouv.fr, ou la boîte mail fonctionnelle DGS-RBM@sante.gouv.fr pour les questions relatives au système d'information SIRIPH2G, à l'exclusion des adresses mail nominatives. Nous remercions par avance chacun de vérifier au préalable si la réponse ne figure pas déjà dans le présent document, ou dans l'un des documents publiés sur la page 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>).

Les membres et personnels des CPP sont invités à utiliser préférentiellement **l'espace Symbiose**, afin que l'ensemble des CPP bénéficie de la réponse, sauf si la question comporte des informations confidentielles.

Cette FAQ a été mise à jour en avril 2024. Les questions ajoutées ou mises à jour sont identifiées dans le sommaire et dans le corps de la FAQ par le symbole suivant : 

Table des matières

1. INDEX DES ABREVIATIONS UTILISEES -----	12
2. QUESTIONS RELATIVES A L'ARTICULATION ENTRE LA LOI DITE « JARDÉ » ET LES DIFFERENTS REGLEMENTS EUROPEENS -----	13
2.1. Articulation entre la loi dite « Jardé » et le règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments -----	13
2.1.1. Comment le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments (CTR) et la loi nationale dite « Jardé » s'articulent-ils ? -----	13
2.1.2. Essais transitionnés  -----	13
2.1.2.1. Qu'est-ce qu'un essai transitionné ?  -----	13
2.1.2.2. Quels sont les essais concernés par la transition et quelle est la procédure à suivre ?  -----	14
2.1.2.3. Un promoteur peut-il effectuer des modifications de son essai au cours de la procédure de transition ?  -----	14
2.1.2.4. Un promoteur peut-il effectuer une demande de prorogation d'un essai transitionné ?  -----	14
2.1.2.5. Comment transitionner un essai qui avait été déposé sous format papier au CPP ?  -----	15
2.2. Articulation entre la loi dite « Jardé » et le règlement européen n°2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (RDM) -----	15
2.2.1. Comment le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux et la loi nationale dite « Jardé » s'articulent-ils ?-----	15
2.2.2. Quelles sont les dispositions du code de la santé publique qui s'appliquent aux investigations cliniques soumises conformément au règlement portant sur les dispositifs médicaux ? -----	16
2.2.3. Quelle est la procédure à suivre concernant la vigilance pour les recherches portant sur le DM déposées avant le 26 mai 2021 ? -----	16
2.2.4. Les études post-commercialisation portant sur les DM relèvent-elles de la loi dite « Jardé » ou du règlement n°2017/745 relatif aux dispositifs médicaux ?-----	16
2.3. Articulation entre la loi dite « Jardé » et le règlement européen 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> (RDIV)  -----	17
2.3.1. Comment le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> (DMDIV) et la loi nationale dite « Jardé » s'articulent-ils ?  -----	17
2.3.2. Quelles sont les dispositions du code de la santé publique qui s'appliquent aux études de performances soumises conformément au règlement portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> ?  -----	18
2.3.3. Les études post-commercialisation portant sur les DMDIV relèvent-elles de la loi dite « Jardé » ou du règlement relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> ? -----	18
2.3.4. Lorsqu'une étude qualifiée de recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> a été autorisée et a reçu un avis favorable de CPP mais n'a pas démarré dans un délai de deux ans, la demande de prorogation de l'avis initial du promoteur doit-elle être faite en pratique via le dépôt d'une MS ou le promoteur doit-il déposer un nouveau dossier d'étude de performances de DMDIV relevant de la réglementation européenne ?  -----	19

3. QUESTIONS RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES ENCADRES PAR LE REGLEMENT N°536/2014-----19

3.1. Soumission et validation d'une demande d'évaluation d'un essai clinique -----19

- 3.1.1. Quelle est la procédure à suivre pour soumettre une demande d'évaluation d'un essai clinique ?
19
- 3.1.2. Quelles sont les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire pour déposer un dossier d'essai clinique ?-----20
- 3.1.2.1. Les critères d'inclusion et d'exclusion relèvent-ils de la partie I ou II ?  -----20
- 3.1.2.2. La procédure de recrutement relève-elle de la partie I ou II ?  -----20
- 3.1.2.3. Les éléments relatifs à l'affiliation à la sécurité sociale relèvent-ils de la partie I ou II ?  --21
- 3.1.2.4. Les éléments relatifs à l'attestation d'assurance relèvent-ils de la partie I ou II ?  -----21
- 3.1.2.5. L'information et le consentement relèvent-ils de la partie I ou II ?  -----21
- 3.1.2.6. Les éléments relatifs aux sites d'investigation et aux investigateurs relèvent-ils de la partie I ou II ?  21
- 3.1.3. Quelle est la procédure à suivre pour effectuer la validation (recevabilité) d'un essai clinique ?--21
- 3.1.4. Le CPP peut-il soulever des éléments de non recevabilité relatifs à la partie II auprès de l'ANSM ?
 22
- 3.1.5. Les études d'extension sont-elles soumises au même CPP que celui ayant évalué le dossier initial ?
 22
- 3.1.6. Les dossiers liés sont-ils soumis au même CPP ?  -----22

3.2. Evaluation d'une demande d'essai clinique-----22

- 3.2.1. Comment s'articulent les différentes évaluations sur un dossier d'essai clinique ?-----22
- 3.2.2. Comment se déroule l'évaluation de la partie I ?-----23
- 3.2.3. Les protocoles d'essais cliniques font-ils toujours l'objet d'une évaluation éthique ? -----23
- 3.2.4. Une intervention du CPP est-elle nécessaire pour les dossiers « IMPD Q only » ? -----23
- 3.2.5. Comment se déroule l'évaluation de la partie II ?-----24
- 3.2.6. Est-il possible d'émettre plusieurs RFI ?-----24
- 3.2.7. Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ?-----24
- 3.2.8. Comment s'articulent les avis portant sur les évaluations de la partie I et de la partie II ?-----25
- 3.2.9. Le promoteur peut-il s'accorder avec le CPP pour obtenir une prolongation d'un délai ? -----25
- 3.2.10. Le CPP doit-il attendre la fin du délai qui lui est imparti pour conclure sur les éléments de la partie II ? 25

3.3. Décision unique-----25

- 3.3.1. Qu'est-ce que la décision unique ? -----25
- 3.3.2. Le règlement européen portant sur le médicament impose-t-il des conditions de forme pour que l'avis du CPP soit opposable juridiquement ? -----26
- 3.3.3. Avis sous condition-----26
- 3.3.3.1. Le CPP peut-il émettre un avis sous conditions et si oui, dans quelles conditions ?-----26
- 3.3.3.2. Le CPP doit-il faire une démarche spécifique auprès de l'ANSM lorsqu'il dépose un avis sous condition ?  -----27
- 3.3.3.3. Le promoteur d'un essai clinique de médicaments ayant reçu une autorisation sous condition peut-il débiter son essai ?  -----27

3.3.3.4.	Quand le promoteur ayant reçu une autorisation sous condition doit-il mettre en conformité son essai clinique ?	27
3.3.4.	Refus d'autorisation	27
3.3.4.1.	Le CPP doit-il faire une démarche spécifique auprès de l'ANSM lorsqu'il dépose un avis défavorable ?	27
3.4.	Recours suite à un avis défavorable	28
3.4.1.	Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le comité de protection des personnes ?	28
3.4.2.	Comment traiter les demandes de recours portant sur la partie II d'un dossier CTIS ?	28
3.4.3.	Quel est le rôle du CPP initial dans le cadre d'une demande de recours portant sur la partie II d'un dossier CTIS ?	28
3.4.4.	Dans le cadre d'une demande de recours, le promoteur peut-il modifier des documents ?	28
3.4.5.	Que se passe-t-il si le CPP évaluant le recours statue favorablement ? Comment le promoteur peut-il mettre en conformité son essai avec les modifications effectuées lors du recours ?	29
3.5.	Modifications substantielles (MS)	29
3.5.1.	En cas de soumission d'une MS portant uniquement sur les éléments de la partie II, qui est en charge de la validation (recevabilité) ?	29
3.5.2.	Que faire lorsqu'une MS portant uniquement sur la partie I impacte des éléments de la partie II ?	29
3.5.3.	Le promoteur doit-il obligatoirement fournir un tableau comparateur ?	30
3.5.4.	Que peut faire le CPP lorsque le promoteur dépose une MNS alors qu'il devrait déposer une MS ?	30
3.6.	Information et consentement	30
3.6.1.	La note d'information doit-elle mentionner l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM ?	30
3.6.2.	Les participants aux essais cliniques peuvent-ils consentir par voie numérique ?	30
3.6.3.	L'inclusion dans un essai clinique de médicaments de personnes bénéficiant de l'aide médicale d'Etat est-elle possible ?	31
3.6.4.	La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ?	31
3.6.5.	Dans quelles conditions est-il possible d'inclure des mineurs ou majeurs protégés dans un essai clinique de médicaments ?	31
3.6.6.	Quelles sont les spécificités liées aux modalités d'information et de « consentement » pour un mineur dans le cadre d'un essai clinique de médicament ?	32
3.6.7.	Quelle est la procédure à suivre lorsque le mineur devient majeur au cours de l'essai ?	32
3.6.8.	Qui sont les représentants légaux des personnes mineures participant à des essais cliniques ? La signature des deux représentants légaux est-elle requise pour un essai clinique mené sur un mineur ?	33
3.6.9.	Qui sont les représentants légaux des personnes incapables participant à des essais cliniques ?	33
3.6.10.	Qui consent aux essais réalisés en situation d'urgence au sens de l'article 35 du règlement européen ?	34
3.7.	Procédures spécifiques	35
3.7.1.	Procédure de fast-track	35
3.7.1.1.	Existe-t-il encore des procédures strictement nationales de « fast track » et, si oui, lesquelles ?	35

3.7.1.2.	Quels sont les délais à respecter pour un dossier déposé sous la procédure « Joint Action CT-CURE » ?	35
3.7.2.	Procédure d'ajout d'un nouvel Etat membre concerné	35
3.7.2.1.	Est-il nécessaire de procéder à la validation d'un dossier consistant en l'ajout d'un nouvel Etat membre concerné ?	35
3.7.2.2.	Une évaluation par l'ANSM des éléments de la partie I est-elle toujours réalisée lorsque le promoteur ajoute la France comme nouvel Etat membre concerné ?	36
3.7.2.3.	Comment et dans quel délai s'effectue l'évaluation des éléments portant sur la partie II ?	36
3.8.	Questions diverses relatives aux essais cliniques de médicaments	36
3.8.1.	L'essai clinique de médicament doit-il être réalisé dans un lieu bénéficiant d'une autorisation ?	36
3.8.2.	Quelle est la procédure à suivre lorsqu'un promoteur, suite à une autorisation, demande une prorogation de celle-ci ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations ?	37
3.8.3.	Un CPP peut-il demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ?	37
3.8.4.	La survenue d'une grossesse doit-elle être déclarée par le promoteur ?	37
3.8.5.	L'attestation d'assurance peut-elle mentionner uniquement un seul des co-promoteurs ?	38
3.8.6.	Les essais cliniques à faible niveau d'intervention nécessitent-ils la souscription d'une assurance par le promoteur ?	38
3.8.7.	Un docteur junior peut-il être investigateur d'un essai clinique de médicaments ?	38
4.	QUESTIONS RELATIVES AUX INVESTIGATIONS CLINIQUES ENCADREES PAR LE REGLEMENT EUROPEEN N°2017/745	40
4.1.	Soumission et validation d'un dossier de demande d'autorisation d'investigation clinique	40
4.1.1.	Quelle est la procédure à suivre pour le promoteur qui souhaite déposer une demande d'autorisation d'investigation clinique depuis l'entrée en application du règlement relatif aux DM.	40
4.1.2.	Quelles sont les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire pour déposer un dossier de recherche portant sur un dispositif médical ?	40
4.1.3.	Que faire en cas de pièces jointes exigées par le SIRIPH2G et pourtant sans objet pour l'examen d'un dossier de demande d'autorisation d'investigation clinique	40
4.1.4.	Quelle est la procédure de validation (correspondant à l'évaluation de la recevabilité) d'un dossier portant sur un dispositif médical ?	41
4.1.4.1.	Si le CPP et l'ANSM considèrent que le dossier est valide :	41
4.1.4.2.	Si le CPP et/ou l'ANSM estime que le dossier n'est pas complet :	41
4.1.5.	Pourquoi existe-t-il un décalage dans les délais (7 jours pour le CPP et 10 jours pour l'ANSM) ?	42
4.1.6.	Dans le SI RIPH2G, les responsables administratifs de CPP doivent renseigner un délai de réponse pour le promoteur dans la limite duquel le promoteur doit envoyer ses compléments en cas de dossier incomplet. Quel est le délai recommandé par la DGS ?	42
4.2.	Evaluation d'un dossier d'investigation clinique	42
4.2.1.	Quel est le délai imparti pour que le CPP effectue son évaluation d'un dossier d'investigation clinique ?	42
4.2.2.	Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ?	42
4.2.3.	Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le CPP ?	42

4.2.4.	A quoi correspond la mention « délai dépassé » dans le tableau de bord du SI RIPH2G ? -----	43
4.2.5.	Quelle est la démarche à suivre lorsqu'un promoteur, suite à un avis favorable, demande une prorogation de cet avis ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations d'avis ? -----	43
4.3.	Modifications substantielles -----	43
4.3.1.	Quelle est la procédure de validation (recevabilité) d'une MS portant sur un dispositif médical ?	43
4.4.	Information et consentement -----	44
4.4.1.	Les participants aux investigations cliniques peuvent-ils consentir par voie numérique ? -----	44
4.4.2.	Dans le cas d'une investigation clinique portant sur un mineur, le consentement doit-il être signé par les deux représentants légaux ou seulement par l'un d'eux ?-----	44
4.5.	Questions diverses relatives au règlement européen relatif aux dispositifs médicaux -----	44
4.5.1.	Les CPP sont-ils compétents pour se prononcer sur une recherche rétrospective portant sur un DM utilisé dans le cadre du soin mais pour lequel le fabricant souhaite récupérer les données des dossiers médicaux pour s'assurer de l'efficacité de son DM ou pour demander une extension du marquage CE ?-----	44
4.5.2.	L'inclusion d'une personne bénéficiant de l'aide médicale d'Etat dans une investigation clinique est-elle possible ? -----	45
4.5.3.	La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ? 	45
4.5.4.	Questions relatives aux assurances-----	46
4.5.4.1.	Pour les investigations cliniques « cas 4.1 », convient-il, à défaut d'assurance, de fournir une attestation d'assurance responsabilité civile du promoteur ? -----	46
4.5.4.2.	Que faire si le promoteur fait faillite après son investigation clinique ? L'assurance est-elle toujours valable et, si oui, combien de temps ?-----	46
4.5.5.	L'investigation clinique doit-elle être réalisée dans un lieu bénéficiant d'une autorisation ? 	46
4.5.6.	Un CPP est-il en droit de demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ? -----	46
4.5.7.	Questions relatives à l'investigateur -----	47
4.5.7.1.	Un docteur junior peut-il être investigateur d'une investigation clinique 	47
4.5.7.2.	Est-ce une obligation légale de désigner dans tous les cas un investigateur coordonnateur en cas d'étude multicentrique ou est-il possible de ne pas procéder à une telle désignation ? -----	47
4.5.7.3.	Qui notifie les événements indésirables graves dans le cadre des IC ? Une personne qualifiée peut-elle procéder à cette notification ?-----	48
5.	QUESTIONS RELATIVES AUX ETUDES DE PERFORMANCES ENCADREES PAR LE REGLEMENT EUROPEEN 2017/746 	49
5.1.	Soumission et validation d'un dossier de demande d'étude de performances (EP) 	49
5.1.1.	Quelle est la procédure à suivre pour le promoteur qui souhaite déposer une demande d'autorisation d'étude de performances depuis l'entrée en application du règlement relatif aux DMDIV. 	49
5.1.2.	Quelles sont les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire pour déposer un dossier de recherche portant sur un dispositif médical de diagnostic in vitro ? 	49
5.1.3.	Que faire en cas de pièces jointes exigées par le SIRIPH2G et pourtant sans objet pour l'examen d'un dossier de demande d'autorisation d'étude de performances 	49
5.1.4.	Quelle est la procédure de validation (correspondant à l'évaluation de la recevabilité) d'un dossier portant sur un dispositif médical de diagnostic in vitro ? 	49

5.1.4.1.	Si le CPP et l'ANSM considèrent que le dossier est valide	50
5.1.4.2.	Si le CPP et/ou l'ANSM estime que le dossier n'est pas complet	50
5.1.5.	Pourquoi existe-t-il un décalage dans les délais (7 jours pour le CPP et 10 jours pour l'ANSM) ?	50
5.1.6.	Dans le SI RIPH2G, les responsables administratifs de CPP doivent renseigner un délai de réponse pour le promoteur dans la limite duquel le promoteur doit envoyer ses compléments en cas de dossier incomplet. Quel est le délai recommandé par la DGS ?	51
5.2.	Evaluation d'un dossier d'étude de performances	51
5.2.1.	Quel est le délai imparti pour que le CPP effectue son évaluation d'un dossier d'étude de performances ?	51
5.2.2.	Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ?	51
5.2.3.	Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le CPP ?	51
5.2.4.	A quoi correspond la mention « délai dépassé » dans le tableau de bord du SI RIPH2G ?	52
5.2.5.	Quelle est la démarche à suivre lorsqu'un promoteur, suite à un avis favorable, demande une prorogation de cet avis ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations d'avis ?	52
5.3.	Modifications substantielles	52
5.3.1.	Quelle est la procédure de validation (recevabilité) d'une MS portant sur un DMDIV ?	52
5.4.	Questions diverses relatives aux études de performances	53
5.4.1.	Questions relatives aux assurances	53
5.4.1.1.	Pour les études de performances « cas 4 », convient-il, à défaut d'assurance, de fournir une attestation d'assurance responsabilité civile du promoteur ?	53
5.4.1.2.	Que faire si le promoteur fait faillite après son EP ? L'assurance est-elle toujours valable et, si oui, combien de temps ?	53
5.4.2.	Questions relatives à l'information et au consentement	53
5.4.2.1.	L'inclusion d'une personne bénéficiant de l'aide médicale d'Etat dans une EP est-elle possible ?	53
5.4.2.2.	La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ?	53
5.4.2.3.	Les participants aux EP peuvent-ils consentir par voie numérique ?	54
5.4.2.4.	Dans les études de performances effectuées sur des mineurs, le consentement doit-il être signé par les deux représentants légaux ou seulement par l'un d'eux ?	54
5.5.	Questions relatives à l'investigateur	54
5.5.1.	Est-ce une obligation légale de désigner dans tous les cas un investigateur coordonnateur en cas d'étude multicentrique ou est-il possible de ne pas procéder à une telle désignation ?	54

5.5.2.	Qui notifie les évènements indésirables graves dans le cadre des EP ? Une personne qualifiée peut-elle effectuer cette notification ?	55
5.5.3.	Un docteur junior peut-il être investigateur d'une EP ?	55
5.6.	Autorisation de lieu	55
5.6.1.	L'étude de performances doit-elle être réalisée dans un lieu bénéficiant d'une autorisation ?	55
5.7.	Rapport final	56
5.7.1.	Un CPP est-il en droit de demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ?	56
6.	QUESTIONS RELATIVES AUX DOSSIERS MIXTES	56
6.1.	Qu'est-ce qu'un dossier mixte ?	56
6.2.	Existe-t-il une indication dans le SIRIPH 2G permettant de savoir que le dossier est mixte ?	57
6.3.	Les dossiers mixtes prennent-ils deux places en séance ?	57
6.4.	Le CPP doit-il désigner les mêmes rapporteurs pour l'évaluation d'un dossier mixte ?	57
6.5.	Quels sont les délais applicables à l'évaluation des dossiers mixtes ?	57
6.6.	La conclusion du CPP dans le cadre d'un dossier mixte doit-elle être identique pour les deux composantes ?	57
7.	QUESTIONS RELATIVES A LA REGLEMENTATION NATIONALE	58
7.1.	Qualification des recherches impliquant la personne humaine	58
7.1.1.	Quelles sont les différentes catégories de recherches impliquant la personne humaine ?	58
7.1.2.	Les recherches portant sur des données rétrospectives peuvent-elles être considérées comme des RIPH ?	59
7.2.	Soumission et recevabilité d'une demande d'évaluation d'une recherche impliquant la personne humaine	59
7.2.1.	Quelle est la procédure à suivre pour soumettre une demande d'évaluation d'une recherche impliquant la personne humaine ?	59
7.2.2.	Quelle est la procédure pour effectuer la recevabilité d'une recherche impliquant la personne humaine ?	59
7.2.3.	Quels sont les documents à soumettre dans le cadre d'une RIPH 3 qui ne porte pas sur un produit de santé ?	60

7.2.4.	Quels sont les documents à soumettre dans le cadre d'une RIPH 3 qui ne comporte que des questionnaires, des observations ou des entretiens ? 	60
7.3.	Evaluation d'une demande de recherche impliquant la personne humaine	60
7.3.1.	Le recours à un pédiatre est-il toujours exigé pour des RIPH incluant des mineurs ?	60
7.3.2.	Pour quels types de recherches le recours à un expert ou un spécialiste est-il exigé ?	61
7.3.3.	Quelle est la procédure à suivre pour l'évaluation d'un dossier déposé sous la loi dite « Jardé » ? Quels sont les délais à respecter ?	61
7.3.4.	Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ?	62
7.3.5.	Les avis des comités de personnes portant sur une recherche impliquant la personne humaine doivent-ils être datés ?	62
7.3.6.	Quelle est la conduite à tenir lorsqu'après un avis favorable émis par un CPP, l'ANSM demande une modification du protocole ou si un CPP demande une modification de protocole après l'autorisation de la recherche par l'ANSM ?	62
7.3.7.	A quoi correspond la mention « délai dépassé » dans le tableau de bord du SI RIPH2G ?	62
7.3.8.	Le promoteur peut-il s'accorder avec le CPP pour obtenir une prolongation d'un délai ?	62
7.3.9.	Quelle est la procédure à suivre en cas de requalification pour une recherche soumise dans le cadre des dispositions de la loi dite « Jardé » ?	63
7.3.10.	Comment le promoteur peut-il demander la prorogation de son avis favorable ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations d'avis ?	63
7.4.	Recours suite à un avis défavorable	63
7.4.1.	Le promoteur peut-il effectuer des modifications de son projet de recherche en vue du recours ? 	63
7.4.2.	Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le CPP ?	63
7.5.	Comité restreint pour l'évaluation de certaines demandes	64
7.5.1.	Qu'est-ce qu'un comité restreint ?	64
7.6.	Modifications substantielles (MS)	64
7.6.1.	Comment sont traitées les MS portant sur les changements de sites d'investigations et ou d'investigateurs principaux ?	64
7.6.2.	Comment doit être présenté le tableau récapitulatif des changements apportés par une modification substantielle sur le SI RIPH2G pour un dossier soumis dans le cadre des dispositions de la loi dite « Jardé » ? Le promoteur peut-il envoyer un document en format modification apparente en lieu et place de ce tableau ?	64
7.6.3.	Quelle procédure doit suivre le promoteur quand la modification substantielle concerne un document inclus dans un regroupement de fichiers déposés dans le SI RIPH2G et concernant une recherche relevant des dispositions de la loi dite « Jardé » ?	65
❖	Si le promoteur souhaite ajouter un document à un regroupement	65
❖	Si le promoteur souhaite modifier un document inclus dans un regroupement	65
7.7.	Questions diverses	66
7.7.1.	La constitution d'un registre portant sur des données du dossier médical relève-t-elle de la compétence des comités de protection des personnes ?	66
7.7.2.	L'inclusion d'une personne bénéficiant de l'aide médicale d'Etat dans une RIPH est-elle possible ?	66
7.7.3.	La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ? 	66

7.7.4.	Est-il possible de ne recueillir que le consentement d'un seul titulaire de l'autorité parentale pour une RIPH incluant des mineurs ?-----	67
7.7.5.	La survenue d'une grossesse à l'occasion d'une recherche doit-elle être considérée comme un évènement indésirable ? Le promoteur doit-il être tenu informé ?-----	67
7.7.6.	Une autorisation de lieu est-elle nécessaire pour réaliser une recherche impliquant la personne humaine ?  -----	67
7.7.7.	Les domiciles des patients peuvent-ils être considérés comme des lieux de soins mentionnés à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique et doivent-ils faire l'objet d'une autorisation de lieux lorsqu'une recherche doit y être réalisée ?-----	68
7.7.8.	Que signifie "modifications du dossier intervenues en cours d'instruction" ?-----	68
7.7.9.	Quand faut-il inscrire un participant à une recherche sur le Fichier des Volontaires Sains (fichier VRB) ? Le cas échéant, y a-t-il un montant "minimal" pour prévoir une inscription au VRB ?  -----	68
7.7.10.	Un CPP est-il en droit de demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ?-----	69
7.7.11.	Un docteur junior peut-il être investigateur d'une recherche impliquant la personne humaine ? 	69
8. ECHANTILLONS BIOLOGIQUES-----		69
8.1. Recueil d'échantillons biologiques 	-----	69
8.1.1.	La modification par arrêté des volumes sanguins a-t-elle un impact sur la qualification de la RIPH ? 	69
8.2. Collection d'échantillons biologiques -----	-----	70
8.2.1.	Dans quelle situation la création d'une collection d'échantillon biologique nécessite-t-elle un avis de CPP ?	70
8.2.2.	Le responsable d'une collection d'échantillons biologiques peut-il déroger à l'obligation d'information des personnes dans le cadre d'un changement de finalité d'une collection déjà constituée ? Le cas échéant, quelle est la démarche à suivre ?-----	70
8.2.3.	Comment le CPP doit-il traiter une demande de dérogation à l'obligation d'information portant sur la réutilisation de données collectées au cours d'une recherche antérieure ?-----	71
9. QUESTIONS TRANSVERSALES RELATIVES A LA PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL (RGPD) -----		71
9.1. Principes généraux relatifs à la protection des données à l'occasion d'une recherche clinique-----	-----	71
9.1.1.	Quelle est l'autorité française chargée de veiller à l'application de la réglementation relative à la protection des données à caractère personnel ? Son autorisation est-elle nécessaire pour que le promoteur puisse traiter des données récoltées au cours d'une recherche ?-----	71
9.1.2.	Quelles informations doivent obligatoirement être indiquées au participant d'une recherche selon le RGPD ?	72
9.1.3.	Comment les participants peuvent-ils exercer leurs droits ?-----	73
9.1.4.	Quelle base légale du RGPD faut-il choisir pour légitimer un traitement de données à caractère personnel ? Quelles sont les bases juridiques recommandées ?-----	73
9.1.5.	Comment est contrôlé le respect par le promoteur des obligations issues du droit à la protection des données à caractère personnel ?-----	74
9.2. Questions relatives au délégué à la protection des données (DPD ou DPO) -----	-----	75
9.2.1.	Le délégué à la protection des données (DPD ou DPO) doit-il être obligatoirement francophone ?	75

9.2.2.	Un délégué à la protection des données (DPD ou DPO) peut-il se situer dans un pays autre que la France ?	76
9.3.	Questions relatives aux méthodologies de référence (MR)	76
9.3.1.	Qu'appelle-t-on méthodologie de référence (MR) ?	76
9.3.2.	Le promoteur doit-il refaire une déclaration de conformité à une MR pour chaque recherche ?	76
9.3.3.	Quelle est la MR applicable aux recherches nécessitant un consentement du participant ?	76
9.3.4.	Quelle est la MR applicable aux recherches ne nécessitant pas le recueil d'un consentement et soumis au régime de la non-opposition ?	77
9.3.5.	Quelle est la méthodologie homologuée de référence de la CNIL applicable aux recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ?	77
9.4.	Règles particulières concernant les situations d'urgence et la protection de participants vulnérables	77
9.4.1.	Dans le cadre d'une recherche effectuée en situation d'urgence, l'engagement de conformité à la MR 001 suffit-il ?	77
9.4.2.	Lorsque le promoteur souhaite que seul le consentement d'un seul des titulaires de l'autorité parentale soit obtenu, l'étude est-elle conforme à une MR ?	78
9.5.	Règles relatives au transfert de données à caractère personnel et à la réutilisation des données collectées au cours d'une recherche	78
9.5.1.	Quelles sont les obligations du promoteur en cas de transfert des données à caractère personnel ?	78
9.5.2.	Quelles sont les règles en matière de réutilisation des données collectées au cours d'une recherche ?	79
9.6.	Cas particulier lié au CTIS	80
9.6.1.	Pour les essais cliniques de médicaments, à quoi correspond un document déposé en version « for publication » ou « not for publication » sur le CTIS ?	80

1. Index des abréviations utilisées

AME	Aide Médicale d'Etat
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CE	Commission Européenne
CESREES	Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé
NRIPH	Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
CTEG	Clinical trial expert group
CTIS	Clinical trial information system
CTR	Règlement européen relatif aux investigations cliniques de médicament
DAR	Draft assesment report
DGS	Direction générale de la santé
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
EC	Essai clinique
EMA	Agence européenne du médicament
EP	Etude des performances
FAR	Final assesment report
IC	Investigation clinique
MR	Méthodologie homologuée de référence
MS	Modification substantielle
MUS	Mesure urgente de sécurité
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RDM	Règlement européen relatif aux dispositifs médicaux
RDIV	Règlement européen relatif aux dispositifs de médicaux de diagnostic in vitro
VRB	Volontaires Recherches Biomédicales

2. Questions relatives à l’articulation entre la loi dite « Jardé » et les différents règlements européens

2.1. Articulation entre la loi dite « Jardé » et le règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments

2.1.1. Comment le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments (CTR) et la loi nationale dite « Jardé » s’articulent-ils ?

Depuis le 31 janvier 2022, l’évaluation des essais cliniques est encadrée par le CTR qui permet, à certains égards, aux Etats membres d’adopter certaines dispositions nationales pour compléter l’encadrement juridique de ces essais.

Dans la mesure où les règlements européens sont d’applicabilité directe, il n’est pas nécessaire d’adopter des mesures de transpositions. Les dispositions du règlement européen doivent donc être appliquées à partir de l’entrée en vigueur du règlement (contrairement aux directives européennes qui doivent être transposées en droit national pour pouvoir être appliquées). Toutefois, pour répondre à la souveraineté des Etats dans certains domaines, le CTR a laissé aux Etats membres le soin de définir dans leur réglementation nationale certains points (exemple : dispositions relatives aux prises en charge par l’assurance maladie, dispositions relatives aux assurances...). C’est la raison pour laquelle, la partie législative du CSP a été modifiée par l’ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016, la partie réglementaire du code ayant ensuite été adaptée par le décret n°2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament.

Il convient de rappeler que le règlement européen prévaut sur la loi nationale et que la loi nationale ne peut s’appliquer que si le règlement européen lui a laissé cette marge de manœuvre.

Ainsi, depuis le 31 janvier 2023 (soit depuis la fin de la première phase de la période transitoire), les promoteurs doivent déposer leurs projets de recherche sur un médicament en appliquant les dispositions du règlement européen susmentionné.

2.1.2. Essais transitionnés

2.1.2.1. Qu’est-ce qu’un essai transitionné ?

Le CTR est entré en vigueur le 31 janvier 2022. Il a remplacé la directive 2001/20/CE (transposée en France dans la loi dite « Jardé »).

Depuis cette date, des dispositions transitoires permettent la poursuite jusqu’au 30 janvier 2025 des essais cliniques autorisés sous le régime de la directive. À compter du 31 janvier 2025, toutes les autorisations pour ces essais cliniques expireront. Pour cette raison, les essais cliniques qui seront encore en cours (*c’est-à-dire pour lesquels « la dernière visite du dernier patient dans cet État membre n’a pas encore eu lieu »*) au 31 janvier 2025 dans au moins un État membre devront avoir été autorisés selon le CTR.

À cette fin, une procédure de transition a été mise en place sur CTIS pour permettre le passage des essais cliniques concernés de la directive au CTR sans interruption.

Cette transition est obligatoire pour tous les promoteurs et tous les essais concernés. En l'absence de mise en conformité, chaque autorité compétente devra suspendre dès le 31 janvier 2025 les essais cliniques qui n'auront pas été autorisés selon le CTR.

La transition est une procédure administrative au cours de laquelle les États membres concernés vérifient la conformité de l'essai clinique aux dispositions du CTR. Cette procédure peut demander une semaine (procédure accélérée) à 76 jours (procédure standard). Aussi, les promoteurs sont encouragés à déposer les demandes de transition de leurs essais cliniques sur le portail CTIS **dès que possible**.

2.1.2.2. *Quels sont les essais concernés par la transition et quelle est la procédure à suivre ?* 

Les essais devant être rendus conformes au règlement européen sont les essais autorisés sous le régime de la directive et ayant au minimum encore un site actif de recherche en Europe (UE ou EEA) à la date du 30 janvier 2025. *A contrario*, un essai n'ayant plus de site actif prévu en Europe à cette date n'a pas à être transitionné.

S'agissant de la procédure à suivre et notamment des délais à respecter, veuillez-vous référer au document spécifique aux essais transitionnés disponible sur symbiose ([VF Fiche les essais transitionnés - Espace DGS – CPP – CNRIPH - symbiose \(social.gouv.fr\)](#)) ou à la QnA dédiée aux essais transitionnés ([EudraLex - Volume 10 - European Commission \(europa.eu\)](#))

2.1.2.3. *Un promoteur peut-il effectuer des modifications de son essai au cours de la procédure de transition ?* 

Non, le promoteur doit déposer sur le CTIS son dossier d'essai clinique tel qu'il a été approuvé préalablement par les autorités (ANSM/ CPP).

Par conséquent, le promoteur ne peut pas profiter d'un essai transitionné pour, par exemple, ajouter un nouveau site de recherche, modifier la liste des investigateurs ou procéder à des modifications de la note d'information etc. Pour l'ensemble de ces modifications, il conviendra donc que le promoteur effectue une MS postérieurement à l'autorisation de l'essai transitionné.

2.1.2.4. *Un promoteur peut-il effectuer une demande de prorogation d'un essai transitionné ?* 

Dès lors que l'essai transitionné est autorisé, le promoteur peut, s'il le souhaite, déposer une demande de prorogation.

A noter : Lorsqu'un essai est transitionné dans le CTIS, il suit juridiquement son cours sans que les délais ne repartent de zéro. Néanmoins, si le promoteur ne rentre pas dans le CTIS la date à laquelle le recrutement a commencé, le J0 est la date de transition et non la date d'autorisation sous directive. Or, si une l'étude a fait l'objet d'une prorogation sous directive et qu'entre-temps elle est transitionnée sur le CTIS, le délai de deux ans court à compter de la date de rendu de l'avis initial sous directive et non de la date de transition délivrée par le CTIS. Il convient donc que le promoteur renseigne la date de début de l'étude dans le CTIS.

2.1.2.5. *Comment transitionner un essai qui avait été déposé sous format papier au CPP ?*

Pour le cas spécifique de la transition des essais cliniques déposés aux CPP en version papier (dossiers autorisés avant 2018), les promoteurs sont incités à soumettre, en amont de leur transition, un dossier historique sur le SI RIPH2G.

2.2. Articulation entre la loi dite « Jardé » et le règlement européen n°2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (RDM)

2.2.1. Comment le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux et la loi nationale dite « Jardé » s'articulent-ils ?

Le cadre juridique applicable à un dossier de recherche est celui applicable au moment du dépôt de la demande initiale.

Depuis le 26 mai 2021, toutes les recherches portant sur les dispositifs médicaux (DM) et réalisées sur l'être humain (à l'exclusion des recherches sur données qu'elles soient rétrospectives ou prospectives) sont des investigations cliniques et doivent donc être soumises sur le SI RIPH2G en application du RDM, y compris les recherches post commercialisation. A terme ces recherches devront être soumises sur EUDAMED.

Pour les dossiers déposés avant le 26 mai 2021 : ces dossiers restent des dossiers de recherches impliquant la personne humaine soumis à la loi dite « Jardé » (seules les dispositions relatives à la vigilance prévues dans le RDM s'appliquent en lieu et place des dispositions relatives à la vigilance qui sont prévues par la loi dite « Jardé »). *Pour plus de détail concernant la vigilance, vous pouvez vous reporter à la question n°2.2.3.*

→ *Pour la gestion de ces dossiers, il convient de se référer à la partie 7 de la FAQ qui traite des dossiers déposés en application de la loi dite « Jardé »*

Tous les dossiers de recherches portant sur un DM déposés après le 26 mai 2021 sont soumis au RDM. Dans la mesure où les règlements européens sont d'applicabilité directe, il n'est pas nécessaire de prévoir des mesures de transposition au niveau national mais, le code de la santé publique a été toiletté afin d'être mis en conformité avec le RDM. Les dispositions du règlement européen sont appliquées depuis le 26 mai 2021. Toutefois, pour répondre à la souveraineté des Etats dans certains domaines, le RDM a laissé aux Etats membres le soin de définir dans leur réglementation nationale certains points (exemple : dispositions relatives aux prises en charge par l'assurance maladie, dispositions relatives aux assurances...). Ces adaptations sont prises en compte dans le code de la santé publique.

→ *Pour la gestion de ces dossiers, il convient de se référer à la partie 4 de la FAQ qui traite des dossiers encadrés par le RDM*

Pour conclure : Il convient de rappeler que le règlement européen prévaut sur la loi nationale et que la loi nationale ne s'applique que si le règlement européen le lui permet expressément. *Pour plus de détails concernant les dispositions nationales applicables aux investigations cliniques soumises dans le cadre du règlement européen, vous pouvez vous référer à la question n° 2.2.2.*

Point d'attention : le CPP doit être vigilant et vérifier que le promoteur a bien déposé son dossier en application du RDM et non en application de la loi dite « Jardé ». Une case à cocher est dédiée à cet effet dans le SIRIPH2G.

2.2.2. Quelles sont les dispositions du code de la santé publique qui s'appliquent aux investigations cliniques soumises conformément au règlement portant sur les dispositifs médicaux ?

Depuis l'entrée en vigueur du RDM, les dispositions du titre II du CSP relatives aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) ne s'appliquent plus à ce type de recherche, à l'exception :

- Des dispositions du chapitre V, relatives aux dispositions particulières applicables aux investigations cliniques (articles L. 1125-1 à L. 1125-31 et R. 1125-1 à R. 1125-32 du CSP)
- Des dispositions du chapitre III, relatives aux CPP et à l'ANSM (articles L. 1123-1 à L. 1123-14 du CSP)

2.2.3. Quelle est la procédure à suivre concernant la vigilance pour les recherches portant sur le DM déposées avant le 26 mai 2021 ?

L'article 120 du RDM prévoit des dispositions transitoires. A l'alinéa 11 de cet article, il est prévu que l'ensemble des investigations cliniques **débutées avant le 26 mai 2021 sont soumises, pour ce qui concerne leur vigilance, aux dispositions de ce règlement.**

Il faut donc se référer à l'article 80 du RDM, qui prévoit les modalités d'enregistrement et de notification des événements indésirables dans le cadre des investigations cliniques (IC). La vigilance de toutes les IC ou RIPH évaluant un DM est encadrée par les dispositions de l'article 80 du RDM.

A noter que le règlement (article 80 alinéa 5) prévoit un régime spécifique pour les IC SCAC (suivi clinique après commercialisation) visées à l'article 74 alinéa 1, auxquelles s'appliquent la matériovigilance de routine (articles 87 à 90 du RDM) ainsi que la vigilance prévue à l'article 80 lorsqu'il existe un lien de causalité entre l'évènement indésirable grave et la procédure d'investigation qui le précède.

2.2.4. Les études post-commercialisation portant sur les DM relèvent-elles de la loi dite « Jardé » ou du règlement n°2017/745 relatif aux dispositifs médicaux ?

Les investigations cliniques qui correspondent à suivi clinique post commercialisation (IC SCAC) sont des cas particuliers d'IC. Par contre, toutes les collectes de données cliniques dans le cadre du système de surveillance post commercialisation ne sont pas des investigations cliniques. Pour savoir si une étude post commercialisation est une IC, il convient de s'assurer de plusieurs critères **cumulatifs** :

1. Le DM dispose d'un marquage CE et est utilisé dans sa destination (c'est-à-dire, dans l'usage qui a été déterminé pour le marquage CE)
2. Une ou des procédures additionnelles par rapport à la prise en charge habituelle invasives / lourdes ou non lourdes/ non invasives sont ajoutées pour les besoins de la recherche (les questionnaires sont considérés comme des procédures additionnelles, non lourdes).

Pour conclure : si une étude post commercialisation est proposée par un fabricant pour un DM disposant d'un marquage CE mais sans qu'aucune procédure additionnelle pour des besoins de recherche ne soit mise en place (y compris sans questionnaire), alors il ne s'agit pas d'une IC relevant du RDM. Celle-ci doit être considérée comme étant hors champ du RDM et de la loi dite Jardé. En

pratique cela signifie que les CPP ne sont pas compétents pour rendre un avis sur de tels projets. En l'absence de conformité du traitement à une méthodologie de référence de la CNIL (MR-004), une demande d'autorisation devra être déposée auprès de la Plateforme des données de santé qui adressera le dossier au Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé pour avis avant transmission du dossier à la CNIL.

A noter : les IC de suivi post commercialisation concernent toutes les classes de DM.

2.3. Articulation entre la loi dite « Jardé » et le règlement européen 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (RDIV) ◆

2.3.1. Comment le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et la loi nationale dite « Jardé » s'articulent-ils ? ◆

Le cadre juridique applicable à un dossier de recherche est celui applicable au moment du dépôt de la demande initiale.

Depuis le 26 mai 2022, toutes les recherches portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et réalisées sur l'être humain (à l'exclusion des recherches sur données qu'elles soient rétrospectives ou prospectives) sont des études de performances et doivent donc être soumises sur le SI RIPH2G en application du RDIV, y compris les recherches post commercialisation. A terme ces recherches devront être soumises sur EUDAMED.

Pour les dossiers déposés avant le 26 mai 2022 : ces dossiers restent des dossiers de recherches impliquant la personne humaine soumis à la loi dite « Jardé » (seules les dispositions relatives à la vigilance prévues dans le RDIV s'appliquent en lieu et place des dispositions relatives à la vigilance qui sont prévues par la loi dite « Jardé ». *Pour plus de détail concernant la vigilance, vous pouvez vous reporter à l'avis au promoteur publié par l'ANSM ([Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Demander une auto - ANSM \(sante.fr\)](#)).*

➔ *Pour la gestion de ces dossiers, il convient de se référer à la partie 7 de la FAQ qui traite des dossiers déposés en application de la loi dite « Jardé »*

Tous les dossiers de recherches portant sur un DM déposés après le 26 mai 2022 sont soumis au RDM. Dans la mesure où les règlements européens sont d'applicabilité directe, il n'est pas nécessaire de prévoir des mesures de transposition au niveau national mais, le code de la santé publique a été toiletté afin d'être mis en conformité avec le RDIV. Les dispositions du règlement européen sont appliquées depuis le 26 mai 2021. Toutefois, pour répondre à la souveraineté des Etats dans certains domaines, le RDIV a laissé aux Etats membres le soin de définir dans leur réglementation nationale certains points (exemple : dispositions relatives aux prises en charge par l'assurance maladie, dispositions relatives aux assurances...). Ces adaptations sont prises en compte dans le code de la santé publique.

Pour la gestion de ces dossiers, il convient de se référer à la partie 5 de la FAQ qui traite des dossiers encadrés par le RDIV

Pour conclure : Il convient de rappeler que le règlement européen prévaut sur la loi nationale et que la loi nationale ne s'applique que si le règlement européen le lui permet expressément. *Pour plus de détails concernant les dispositions nationales applicables aux études de performances soumises dans le cadre du règlement européen, vous pouvez vous référer à la question n° 2.3.2.*

Point d'attention : le CPP doit être vigilant et vérifier que le promoteur a bien déposé son dossier en application du RDIV et non en application de la loi dite « Jardé ». Une case à cocher est dédiée à cet effet dans le SIRIPH2G.

2.3.2. Quelles sont les dispositions du code de la santé publique qui s'appliquent aux études de performances soumises conformément au règlement portant sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ?

Depuis l'entrée en vigueur du RDIV, les dispositions du titre II du CSP relatives aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) ne s'appliquent plus à ce type de recherche, à l'exception :

- Des dispositions du chapitre VI, relatives aux dispositions particulières applicables aux études de performances (articles L. 1126-1 à L. 1126-29 et R. 1126-1 à R. 1126-32 du CSP)
- Des dispositions du chapitre III, relatives aux CPP et à l'ANSM (articles L. 1123-1 à L. 1123-14 du CSP)

2.3.3. Les études post-commercialisation portant sur les DMDIV relèvent-elles de la loi dite « Jardé » ou du règlement relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ?

Les études de performances qui correspondent à suivi clinique post commercialisation (EP SPAC) sont des cas particuliers d'EP. En revanche, toutes les collectes de données cliniques dans le cadre du système de surveillance post commercialisation ne sont pas des études de performances. Pour savoir si une étude post commercialisation est une EP, il convient de s'assurer de plusieurs critères **cumulatifs** :

1. Le DMDIV dispose d'un marquage CE et est utilisé dans sa destination (c'est-à-dire, dans l'usage qui a été déterminé pour le marquage CE)
2. Une ou des procédures additionnelles par rapport à la prise en charge habituelle invasives / lourdes sont ajoutées pour les besoins de la recherche (les questionnaires sont considérés comme des procédures additionnelles, non lourdes).

Pour conclure : si une étude post commercialisation est proposée par un fabricant pour un DMDIV disposant d'un marquage CE mais sans qu'aucune procédure additionnelle pour des besoins de recherche ne soit mise en place (y compris sans questionnaire), alors il ne s'agit pas d'une EP relevant du RDIV. Celle-ci doit être considérée comme étant hors champ du RDIV et de la loi dite Jardé. En pratique cela signifie que les CPP ne sont pas compétents pour rendre un avis sur de tels projets. En l'absence de conformité du traitement à une méthodologie de référence de la CNIL (MR-004), une demande d'autorisation devra être déposée auprès de la Plateforme des données de santé qui adressera le dossier au Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé pour avis avant transmission du dossier à la CNIL.

- 2.3.4. Lorsqu'une étude qualifiée de recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical de diagnostic in vitro a été autorisée et a reçu un avis favorable de CPP mais n'a pas démarré dans un délai de deux ans, la demande de prorogation de l'avis initial du promoteur doit-elle être faite en pratique via le dépôt d'une MS ou le promoteur doit-il déposer un nouveau dossier d'étude de performances de DMDIV relevant de la réglementation européenne ? 

Le cadre juridique applicable à un dossier de recherche est celui applicable au moment du dépôt de la demande initiale. Ainsi, une demande de prorogation pour une recherche autorisée sous la loi dite « Jardé » devra être réalisée conformément aux dispositions prévues par cette loi.

En pratique, cela passe par une demande de MS dans le SI RIPH2G : pour faire une demande de prorogation, après avoir créé dans le SIRIPH2G un dossier historique validé par le CPP, le déposant doit déposer une MS en indiquant comme motif qu'il s'agit d'une demande de prorogation (il n'y donc pas besoin de faire de modification du « bloc des éléments de la recherche » sur le SI RIPH2G).

Attention : Le SI RIPH2G exige un certain nombre de pièces jointes obligatoires lors du dépôt d'une MS. Or, ces pièces jointes sont sans objet dans le cadre d'une demande de prorogation. Dans ce cas, il convient de mettre un fichier vierge mentionnant « non applicable » en lieu et place de la pièce jointe demandée.

Dans la mesure où sur le SI RIPH2G la demande de prorogation apparaît comme étant une demande de MS, un recours est donc techniquement possible en cas d'avis défavorable. Juridiquement la réglementation ne permet pas de recours pour un refus de prorogation. Ainsi, si le déposant réalise une demande de recours suite à un refus de demande de prorogation, le CPP attributaire de la demande de recours devra déclarer la demande irrecevable.

3. Questions relatives aux essais cliniques encadrés par le règlement n°536/2014

Cette partie a vocation à répondre aux questions relatives aux dossiers de recherche déposés conformément au CTR. Si votre question concerne un dossier déposé sous la loi dite « Jardé » dans le cadre des dispositions transitoires, *il convient de se référer au point 2.1.2 relatif aux dossiers transitionnés et à la partie 7 de la FAQ qui traite des dossiers déposés sous la loi dite « Jardé ».*

3.1. Soumission et validation d'une demande d'évaluation d'un essai clinique

- 3.1.1. Quelle est la procédure à suivre pour soumettre une demande d'évaluation d'un essai clinique ?

Depuis le 31 janvier 2023, le promoteur doit déposer son projet de recherche portant sur un médicament en application du CTR dans le CTIS. Le promoteur n'a aucune action à faire sur le SIRIPH2G (hormis s'il dépose un recours suite à un avis défavorable sur la partie II de l'essai clinique). Les dossiers concernant la France, déposés sur le CTIS, sont automatiquement mis à disposition dans le SI RIPH2G afin de permettre aux membres des CPP de traiter de ces dossiers sur le SI RIPH2G. Les responsables administratifs et les présidents des CPP sont toutefois amenés à agir sur le CTIS.

3.1.2. Quelles sont les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire pour déposer un dossier d'essai clinique ?

Les principes généraux ainsi que la documentation obligatoire relative à la demande d'essai clinique sont décrits à l'annexe I du CTR. Vous pouvez les retrouver en cliquant sur le lien suivant : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=GA>

Dans le CTIS, il existe des onglets spécifiques pour déposer tous les documents obligatoires listés par le CTR.

Concernant les documents obligatoires de la partie II, la DGS a rédigé un guide pour établir la liste des documents demandés en France. Vous pouvez retrouver ce guide en cliquant sur le lien suivant : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cnriph_documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2023_08_17.pdf

3.1.2.1. Les critères d'inclusion et d'exclusion relèvent-ils de la partie I ou II ?

Selon le point 17. v) de l'annexe I, les demandes d'ajout de critères d'inclusion ou d'exclusion relèvent de la partie I. En principe, le protocole comprend une description des critères d'inclusion et d'exclusion des participants. Le CPP peut alors demander des précisions ou ajouts dans le cadre du document d'échange envoyé à l'ANSM.

Toutefois, l'annexe I K. 59 précise qu'«à moins que le protocole ne contienne déjà ces informations, la procédure d'inclusion des participants est détaillée dans un document distinct». Ainsi, **dans le cas unique où le protocole ne précise pas ces critères**, le CPP peut demander au promoteur de détailler cette procédure dans la cadre des modalités de recrutement. C'est donc uniquement dans ce cas que cette question peut être soulevée dans le cadre de l'évaluation sur les éléments relevant de la partie II.

A noter : Il est recommandé de ne pas systématiquement exiger que soit précisé comme critère de non-inclusion la vulnérabilité des personnes. En effet, par principe, si les personnes vulnérables ne sont pas visées dans les critères d'inclusion, elles ne peuvent pas participer à l'essai. Il n'est donc pas utile de le préciser en critère de non-inclusion.

3.1.2.2. La procédure de recrutement relève-elle de la partie I ou II ?

La procédure de recrutement doit figurer dans le protocole tel que prévu par le règlement européen à l'annexe I. 17. Toutefois les questions relatives au contenu de la procédure de recrutement relèvent de la partie II.

Le matériel de recrutement ou les fiches d'information sur le participant doivent être soumis dans la partie II. Les questions relatives à la langue utilisée dans ces documents relèvent donc de la partie II et ne doivent pas faire l'objet de demandes de compléments d'informations dans le cadre de l'évaluation de la partie I. Ces demandes sont relatives à la procédure de recrutement. Pour rappel, les documents destinés aux patients doivent être soumis dans une langue compréhensible pour eux.

En revanche, les documents destinés aux patients qui sont liés aux critères d'évaluation de l'essai (questionnaires notamment) sont fournis avec le protocole dans la partie I (conformément à l'annexe I du Règlement). Ces documents seront examinés lors de l'évaluation de la partie I et le CPP peut soulever des remarques par le document d'échange. *Pour plus de détails sur la participation du CPP à l'évaluation des éléments de la partie I, vous pouvez vous référer au point 3.2.2.*

3.1.2.3. *Les éléments relatifs à l'affiliation à la sécurité sociale relèvent-ils de la partie I ou II ?* ◆

Les questions relatives à l'affiliation de la sécurité sociale ne relèvent pas de la partie I, il s'agit d'une exigence nationale. Ainsi, toute question en lien avec l'affiliation des volontaires à un régime de sécurité sociale doit être posée dans le cadre de la partie II.

3.1.2.4. *Les éléments relatifs à l'attestation d'assurance relèvent-ils de la partie I ou II ?* ◆

Le dossier de demande doit contenir la preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation (annexe I. O.68). Il s'agit d'un élément relevant de la partie II.

Par conséquent, les demandes d'ajout du nombre de patients par pays dans le protocole relèvent de la partie II du dossier d'essai clinique et toute question relative à l'assurance doit être posée dans le cadre de la partie II.

3.1.2.5. *L'information et le consentement relèvent-ils de la partie I ou II ?* ◆

Conformément au point I.61 de l'Annexe I, les éléments relatifs à l'information et au consentement relèvent de la partie II. Par conséquent, toute demande de modification du document relatif au recueil du consentement relève de la partie II.

Si, pendant la durée de l'essai clinique des problèmes spécifiques apparaissent, nécessitant d'informer les participants à l'essai clinique ou de revenir sur leur décision, ces documents doivent également être fournis dans le cadre d'une modification substantielle, en tant que documents de la partie II.

3.1.2.6. *Les éléments relatifs aux sites d'investigation et aux investigateurs relèvent-ils de la partie I ou II ?* ◆

Conformément à l'annexe I. M.), les éléments relatifs à l'identification d'un investigateur principal relèvent de la partie II. Il en va de même concernant les sites d'investigation et plus généralement de tout élément relatif à l'appréciation de l'aptitude de l'investigateur.

Par conséquent, toute question relative à l'investigateur ou aux sites d'investigation doit être soulevée dans le cadre de la partie II.

3.1.3. *Quelle est la procédure à suivre pour effectuer la validation (recevabilité) d'un essai clinique ?*

La validation (qui correspond à la recevabilité) est effectuée intégralement par l'Etat membre rapporteur (qui peut être l'ANSM). Les CPP n'y participent pas.

Les étapes sont les suivantes :

- ❖ L'Etat membre rapporteur dispose d'un délai de 10 jours pour indiquer que le dossier est recevable ou faire une demande d'informations complémentaires au promoteur.
- ❖ Si une demande d'informations est effectuée, le promoteur dispose d'un délai de 10 jours pour y répondre.
- ❖ A compter du jour où le promoteur a apporté sa réponse, l'Etat membre rapporteur conclut sur la recevabilité du dossier dans un délai de 5 jours.

Ainsi, la phase de validation peut s'étendre sur une durée maximale de 25 jours.

3.1.4. Le CPP peut-il soulever des éléments de non recevabilité relatifs à la partie II auprès de l'ANSM ?

L'ANSM est seule en charge de la validation d'un dossier d'essai clinique de médicaments.

Dans certaines situations néanmoins, le CPP est susceptible d'identifier des éléments de non recevabilité concernant la partie II que l'ANSM n'identifierait pas (nécessité de mettre à jour les CV, l'attestation d'assurance etc.).

Afin de ne pas retarder inutilement l'évaluation du dossier pour des raisons liées à la recevabilité, le CPP peut envoyer un mail à l'ANSM pour lui signaler cet élément de non-conformité. S'il ne le fait pas, ou si le délai ne permet pas à l'ANSM de soulever cet élément auprès du promoteur, le CPP devra alors, au cours de l'évaluation, effectuer une RFI pour que le promoteur puisse mettre en conformité les éléments de son dossier.

3.1.5. Les études d'extension sont-elles soumises au même CPP que celui ayant évalué le dossier initial ?

Concernant une étude d'extension telle que définie par l'article R. 1124-5 du CSP, si plusieurs études portent sur le même protocole, il est possible que ces études soient attribuées au même CPP.

Dans cette optique, il conviendra pour le promoteur d'indiquer dans la « Cover letter » qu'il s'agit d'une étude d'extension liée à telle étude parente évaluée par tel CPP et cela le jour même du dépôt dans le CTIS. Il convient également de préciser les références de l'étude d'extension (soit le numéro CTIS) ainsi que les références de l'étude parente.

3.1.6. Les dossiers liés sont-ils soumis au même CPP ?

Les dossiers liés doivent en effet être évalués par un seul et même CPP puisqu'il est nécessaire que les conclusions soient harmonisées. Pour cela, au moment de la recevabilité, l'ANSM en informe la DGS afin que l'ensemble des dossiers liés soient évalués par le même CPP.

3.2. Evaluation d'une demande d'essai clinique

3.2.1. Comment s'articulent les différentes évaluations sur un dossier d'essai clinique ?

Lorsque le dossier est soumis par le promoteur en application des dispositions du CTR, il convient de distinguer l'évaluation de la partie I et l'évaluation de la partie II.

Pour rappel, les éléments relevant des différentes parties sont les suivants :

- ❖ **Partie I** : protocole, brochure investigateur, respect des bonnes pratiques de fabrication, dossiers des médicaments expérimentaux et auxiliaire(s), avis scientifiques, étiquetage – Evaluation par l'ANSM (article L. 1124-1 du CSP) avec contribution du CPP qui réalise une évaluation éthique (article R. 1124-10 du CSP)

- ❖ **Partie II** : recrutement, information, consentement et indemnisation des participants, aptitude de l'investigateur, adéquation des équipements et lieux de recherche, assurance du promoteur et respect du RGPD – Evaluation éthique par le CPP (article L.1124-1 du CSP).

3.2.2. Comment se déroule l'évaluation de la partie I ?

Aux termes de l'article L. 1124-1 du CSP, l'évaluation de la partie I est confiée à l'ANSM. Cette évaluation doit être menée conformément aux dispositions de l'article 6 du CTR.

Les CPP ont la possibilité de formuler, à destination de l'ANSM, des observations en lien avec l'éthique portant sur la partie I (article R. 1124-10 du CSP). La procédure est la suivante :

- ❖ Les CPP, qu'ils aient ou non des remarques sur la partie I, doivent impérativement envoyer par mail le document d'échange ANSM / CPP à l'ANSM en mettant en copie la DGS à l'adresse dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr. Le CPP doit formuler ses observations et les transmettre à l'ANSM dans un délai de 22 jours maximum à compter de la date de validation.
- ❖ Si l'ANSM adresse une demande d'information complémentaire au promoteur, le promoteur dispose d'un délai de 12 jours pour y répondre à compter de la réception de la demande d'informations complémentaires. En l'absence de réponse, sa demande devient caduque.
- ❖ Le CPP a ensuite **10 jours à compter de la réception de la réponse du promoteur à ses observations** pour examiner les réponses de ce dernier à compter de leur transmission et pour indiquer à l'ANSM, via le document d'échange ANSM/CPP, si le promoteur a correctement répondu à ses observations ou non (délai réduit à 9 jours si le J12 est un dimanche).

Par la suite, l'ANSM élabore son rapport d'évaluation concernant l'examen de la partie I en tenant compte des observations du CPP sur les aspects éthiques.

3.2.3. Les protocoles d'essais cliniques font-ils toujours l'objet d'une évaluation éthique ?

Le CTR prévoit que le protocole est examiné dans le cadre de la partie I des dossiers d'essais cliniques. C'est l'ANSM qui porte la responsabilité de l'évaluation de cette partie (L. 1124-1 du CSP).

Néanmoins, l'article R. 1124-10 du CSP prévoit que les CPP peuvent transmettre à l'ANSM des considérations éthiques sur la partie I du dossier d'essai clinique et notamment sur des enjeux éthiques contenus dans le protocole s'ils en identifient. Chaque protocole fait donc l'objet d'une évaluation éthique par les CPP.

3.2.4. Une intervention du CPP est-elle nécessaire pour les dossiers « IMPD Q only » ?

Lorsque le promoteur n'est pas le fabricant du médicament expérimental, le fabricant ne souhaite pas nécessairement partager avec le promoteur les données industrielles relatives à la qualité du médicament. Or le CTIS ne permet pas aujourd'hui un dépôt du document « IMPD – Quality » sur le dossier par une personne autre que le promoteur tout en gardant le document inaccessible au promoteur.

Une présentation à ce sujet est disponible sur [le site de l'EMA](#).

Bien que le SI RIPH2G attribue ces dossiers à un CPP, aucune intervention du CPP n'est requise pour ces dossiers puisque ce n'est pas un dossier soumis aux CPP. En effet, les éléments soumis sont confidentiels et n'ont vocation qu'à être portés à la connaissance des autorités compétentes.

Dans la mesure où il n'est pas possible d'intervenir sur les paramètres du tirage au sort pour exclure ces dossiers soumis par les promoteurs sur le CTIS, une place en séance est prise par ces dossiers. Il convient alors pour le CPP d'augmenter sa capacité d'une place supplémentaire.

3.2.5. Comment se déroule l'évaluation de la partie II ?

Aux termes de l'article L. 1124-1 du CSP, l'évaluation éthique de la partie II est confiée aux CPP. Cette évaluation doit être menée conformément aux dispositions de l'article 7 du CTR.

Cette évaluation doit être menée dans un délai de 45 jours au maximum à compter de la date de validation. A l'issue de ce délai, soit le CPP conclut son évaluation en émettant un avis (favorable ; favorable sous conditions ; défavorable), ou en émettant une demande d'informations complémentaires. Dans ce dernier cas, le délai d'évaluation sera prolongé de 31 jours au maximum. La procédure est la suivante :

- ❖ Le CPP dispose d'un délai maximum de 45 jours à compter de la date de validation pour conclure son évaluation en émettant un avis ou une demande d'informations complémentaires
- ❖ En cas de demande d'informations complémentaires, le promoteur dispose de 12 jours pour y répondre à compter de la réception de la demande d'informations complémentaires. S'il ne répond pas dans les délais, sa demande devient caduque.
- ❖ A réception de la réponse du promoteur, le CPP dispose de 19 jours pour étudier les éléments transmis par le promoteur et transmettre son rapport d'évaluation avec sa conclusion concernant l'examen de la partie II.

3.2.6. Est-il possible d'émettre plusieurs RFI ?

Il n'est pas recommandé d'émettre plusieurs RFI.

Néanmoins, cette possibilité peut permettre d'adresser au promoteur une nouvelle série de considérations portant sur les éléments déjà soulevés mais auxquels le promoteur n'aurait pas apporté de réponse satisfaisante.

3.2.7. Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ?

Selon l'article R. 1124-6 du CSP (qui retranscrit le principe posé à l'article 8 du CTR), le silence gardé par le CPP à l'issue des délais réglementaires équivaut à un **avis favorable** sur l'évaluation éthique de la partie II. Les projets d'essais cliniques peuvent donc être autorisés en raison d'un avis favorable tacite dû au silence gardé par le comité au-delà des délais réglementaires.

Pour cette raison, il est indispensable que le comité statue avant la fin du délai réglementaire. Il est en effet nécessaire pour le promoteur de s'assurer que le CPP a bien statué sur ce dossier au regard de l'ensemble des éléments soumis. Cela l'est d'autant plus si le comité souhaite rendre un avis défavorable.

3.2.8. Comment s'articulent les avis portant sur les évaluations de la partie I et de la partie II ?

L'ANSM participe à l'évaluation coordonnée à l'échelle européenne de la partie I du dossier. Les CPP contribuent à l'évaluation de la partie I en faisant part à l'ANSM de leurs éventuelles observations éthiques sur la partie I du dossier, via le document d'échange ANSM-CPP. Si le CPP n'a pas d'observation sur la partie I, il doit l'indiquer dans le document d'échange et le faire parvenir à l'ANSM sur la boîte mail dédiée mentionnée sur le document d'échange. L'Etat membre rapporteur dépose son rapport d'évaluation sur la Partie I, incluant les remarques de la France (ANSM et CPP) sur le CTIS.

Parallèlement, les CPP déposent leur rapport d'évaluation sur la partie II directement sur le CTIS.

Pour qu'un essai soit autorisé sur le territoire national, il doit être autorisé par l'ANSM (partie I) **et** recevoir un avis favorable du CPP (partie II). *Pour plus détails sur la décision unique, vous pouvez vous référer à la question n° 3.3.1.*

3.2.9. Le promoteur peut-il s'accorder avec le CPP pour obtenir une prolongation d'un délai ?

Non, le CTIS ne permet pas de déroger aux délais réglementaires, même avec l'accord du CPP.

3.2.10. Le CPP doit-il attendre la fin du délai qui lui est imparti pour conclure sur les éléments de la partie II ?

Le CPP est souverain et indépendant dans son évaluation. Néanmoins, les liens existants entre les éléments de la partie I et de la partie II de la demande d'essai clinique de médicaments justifie parfois que le CPP et l'ANSM communiquent étroitement. En effet, une RFI sur les éléments de la partie I peut être de nature à entraîner des modifications sur les éléments de la partie II. Dans ce cas, si la conclusion du CPP intervient très en amont de la fin du délai des 45 jours, la régularisation de l'essai par le promoteur ne pourra s'effectuer que postérieurement à l'autorisation de celui-ci par le biais d'une modification substantielle. C'est pourquoi, il peut être utile pour le CPP d'attendre avant de délivrer sa conclusion sur les éléments de la partie II afin, le cas échéant, d'émettre une nouvelle RFI permettant au promoteur de modifier les éléments de la partie II impactés à la suite des éléments soulevés dans la RFI.

3.3. Décision unique

3.3.1. Qu'est-ce que la décision unique ?

La décision unique est la décision d'un Etat membre autorisant l'essai clinique et permettant sa réalisation sur son territoire. Cette décision regroupe les conclusions relatives à l'évaluation de la partie I et de la partie II et est rendue par l'ANSM pour la France.

La décision unique peut prévoir que l'essai clinique est :

- Autorisé : dans le cas où les parties I et II ont reçu l'autorisation requise
- Autorisé sous conditions. Ce cas regroupe trois hypothèses possibles :
 - La partie I est autorisée et la partie II est autorisée sous conditions
 - OU la partie I est autorisée sous conditions et la partie II est autorisée
 - OU les parties I et II sont autorisées sous conditions

- Non autorisé. Ce cas regroupe trois hypothèses possibles :
 - La partie I n'est pas autorisée et la partie II est autorisée ou autorisée sous conditions
 - OU la partie I est autorisée ou autorisée sous conditions et la partie II n'est pas autorisée
 - OU les parties I et II ne sont pas autorisées.

3.3.2. Le règlement européen portant sur le médicament impose-t-il des conditions de forme pour que l'avis du CPP soit opposable juridiquement ?

Les avis rendus par les CPP portent sur la partie II des dossiers d'essais cliniques. Le CTR n'impose aucune règle de forme. Il prévoit uniquement que le comité d'éthique dépose son rapport d'évaluation final sur le CTIS.

Néanmoins, l'EMA propose un modèle de rapport qu'il est fortement recommandé d'utiliser.

En pratique : une fois que le dossier est validé (recevable), le CPP peut télécharger le « Draft assesment report » (DAR) via le CTIS. Il s'agit d'un document de travail sur lequel le CPP peut s'appuyer pour préparer son avis. Une fois finalisé, ce même document devient le « Final assesment report » (FAR). Il doit être déposé sur le CTIS, au moment où le CPP coche la case correspondant à son avis (favorable, favorable sous condition, défavorable).

3.3.3. Avis sous condition

3.3.3.1. *Le CPP peut-il émettre un avis sous conditions et si oui, dans quelles conditions ?*

Le CPP peut conclure sur les éléments de la partie II avec un avis sous conditions. Néanmoins, les conditions d'émission de celui-ci sont très strictes. En effet, le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments précise qu'une autorisation sous conditions est limitée à des conditions qui, de par leur nature, ne peuvent être respectées au moment de ladite autorisation (articles 8, 14, 19, 20 et 23 du CTR).

Autrement dit, aucun avis sous conditions ne peut être émis sur les éléments relatifs à la partie II pour des éléments auxquels le promoteur aurait pu répondre de manière satisfaisante durant le temps de l'instruction du dossier et dans les délais impartis.

Par exemple, un avis sous conditions peut être délivré :

- Dans le cas où la méthodologie de référence de la CNIL n'est pas applicable, pour que le promoteur sollicite l'autorisation de la CNIL (ce qui ne peut pas être effectué avant la délivrance de l'avis du CPP).
- Pour indiquer les aspects que le promoteur doit remplir après l'autorisation, par exemple la soumission des procès-verbaux des réunions du comité de surveillance des données de sécurité.

Pour contre-exemple, un avis sous conditions ne peut pas être délivré :

- Dans le cas d'une attestation d'assurance ne couvrant pas la durée globale de l'étude et si le promoteur ne l'a pas amendée durant les délais impartis de l'instruction ; ou dans le cas où celle-ci ne couvre pas le nombre estimé de participants.

Selon la nature de la condition, la soumission *a posteriori* des pièces justificatives du respect de la condition pourra se faire par le biais d'une modification substantielle ou non.

3.3.3.2. *Le CPP doit-il faire une démarche spécifique auprès de l'ANSM lorsqu'il dépose un avis sous condition ?* ◆

Lorsque le CPP émet un avis sous conditions et que son FAR est bien posté sur le CTIS, il doit également envoyer à l'ANSM la trame spécifique aux avis sous conditions à l'adresse cppregmed@ansm.sante.fr. Cette trame permet à l'ANSM d'avoir la liste des conditions émises par le CPP qui seront reprises dans le cadre de la décision unique et ce, dans le but de mettre en lumière le travail et l'analyse réalisée par les CPP et sécuriser davantage au niveau juridique les décisions uniques rendues par la France.

3.3.3.3. *Le promoteur d'un essai clinique de médicaments ayant reçu une autorisation sous condition peut-il débiter son essai ?* ◆

Le promoteur d'un essai clinique de médicaments ayant reçu une autorisation sous condition peut débiter son essai clinique puisque celui-ci est considéré comme autorisé.

A noter : cela n'est possible que dans la mesure où le promoteur ne met en œuvre aucun des éléments relatifs aux conditions qui ont été soulevés et qui nécessitent une régularisation préalable. La bonne conduite de l'essai autorisé, et en particulier le respect de la condition formulée sur l'avis, relève de l'entière responsabilité du promoteur.

3.3.3.4. *Quand le promoteur ayant reçu une autorisation sous condition doit-il mettre en conformité son essai clinique ?* ◆

Bien que le CTR ne spécifie aucun délai, le promoteur d'un essai clinique ayant été autorisé sous conditions doit mettre en conformité son essai le plus rapidement possible.

Selon la nature de la condition, la soumission *a posteriori* des pièces justificatives du respect de la condition peut se faire par le biais d'une modification substantielle ou non.

Pour les recommandations européennes concernant les conditions, voir la question 2.8 (points 100 à 107) de la [foire aux questions de la Commission Européenne relative au règlement \(UE\) n°2014/536](#).

3.3.4. Refus d'autorisation

3.3.4.1. *Le CPP doit-il faire une démarche spécifique auprès de l'ANSM lorsqu'il dépose un avis défavorable ?* ◆

Lorsque le CPP émet un avis défavorable et que son FAR est bien posté sur le CTIS, il doit également envoyer à l'ANSM la trame spécifique aux refus d'autorisation à l'adresse cppregmed@ansm.sante.fr. Cette trame permet à l'ANSM de connaître les motifs de refus du CPP afin de les reprendre dans le cadre de la décision unique, et ce, dans le but de mettre en lumière le travail et l'analyse réalisée par les CPP et sécuriser davantage au niveau juridique les décisions uniques rendues par la France.

3.4. Recours suite à un avis défavorable

3.4.1. Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le comité de protection des personnes ?

Le CTR renvoie au droit national le soin de définir les procédures de recours.

Selon le droit national, les promoteurs disposent d'un mois à compter de la notification de l'avis défavorable du CPP pour faire une demande de second examen (article R. 1123-5 du CSP) via le SI RIPH2G. Le dossier est alors attribué aléatoirement à un autre CPP.

Si le promoteur réalise cette demande de second examen dans un délai de plus d'un mois, le CPP doit déclarer le dossier non recevable. Dans les cas particuliers exceptionnels où le CPP n'aurait plus la possibilité de mettre le dossier au statut non recevable, le CPP doit faire une demande de compléments en indiquant qu'il demande la transmission d'un avis défavorable daté de moins d'un mois.

3.4.2. Comment traiter les demandes de recours portant sur la partie II d'un dossier CTIS ?

Les recours déposés à la suite d'un avis défavorable portant sur un essai clinique de médicaments doivent être traités de la même manière qu'un dossier initial. Cela implique que les mêmes délais sont applicables. Toutefois, dans la mesure où le règlement européen a laissé aux Etats membres le soin de déterminer la procédure à suivre pour les recours, ceux-ci sont traités dans le SIRIPH2G et non dans le CTIS.

Le CPP tiré au sort à la suite de l'introduction du recours par le promoteur et souhaitant accéder au dossier tel que soumis dans le CTIS doit en effectuer la demande auprès de la cellule de coordination qui n'a pas automatiquement connaissance des recours introduits par les promoteurs. Cela lui permettra, s'il délivre un avis favorable, d'être en charge des modifications substantielles à venir.

3.4.3. Quel est le rôle du CPP initial dans le cadre d'une demande de recours portant sur la partie II d'un dossier CTIS ?

Le CPP initial n'a pas vocation à intervenir dans le cadre de l'évaluation d'une demande de recours effectué par le promoteur à la suite de l'avis défavorable qu'il a émis. La seule intervention requise du CPP initial consiste à accepter dans le SIRIPH2G la demande de recours effectuée par le promoteur.

Cette acceptation est une modalité administrative qui vise à vérifier que le promoteur, le titre et les références du dossier sont bien identiques à ceux du dossier initial. L'acceptation de la demande de recours sur la partie II par le CPP est obligatoire dans le sens où le CPP ne peut pas s'opposer à ce que le promoteur introduise un recours. Cette démarche est néanmoins requise par le SI RIPH2G pour provoquer un nouveau tirage au sort parmi les CPP disponibles et compétents afin de transférer le dossier.

3.4.4. Dans le cadre d'une demande de recours, le promoteur peut-il modifier des documents ?

Le promoteur peut prendre en considération les remarques émises par le CPP ayant délivré un avis défavorable sur les éléments de la partie II pour modifier les documents qu'ils souhaitent soumettre de nouveau à l'approbation d'un CPP dans le cadre d'un recours. En ce cas, il doit le spécifier dans la « Cover Letter » et motiver ces changements qui doivent être tracés afin de faciliter la prise de connaissance du dossier.

A noter que le CPP désigné à la suite du recours effectue souverainement son évaluation dans les mêmes délais que pour un dossier initial. Ainsi, il est susceptible d'émettre de nouvelles considérations non identifiées par le CPP précédent, impliquant de nouveau certaines modifications dans les documents de la partie II.

3.4.5. Que se passe-t-il si le CPP évaluant le recours statue favorablement ? Comment le promoteur peut-il mettre en conformité son essai avec les modifications effectuées lors du recours ?

Si le CPP analysant le recours statue favorablement, l'essai clinique de médicaments est considéré comme autorisé. La procédure étant nationale et gérée intégralement en dehors du CTIS, le CPP doit contacter l'ANSM pour lui indiquer qu'il a statué favorablement et demander à ce que celle-ci change le statut de l'essai dans le CTIS. Celle-ci procédera alors à une « revert decision ».

Pour mettre en conformité son essai avec l'ensemble des modifications effectuées à l'occasion du recours, le promoteur devra soumettre une MS partie II de régularisation. Pour ce faire, conformément au point 75 de la [QnA du CTEG relative au Règlement 2014/536, version 6.4 de février 2023](#), après avoir procédé à la « revert decision », l'ANSM demande au promoteur d'effectuer une mesure corrective.

3.5. Modifications substantielles (MS)

3.5.1. En cas de soumission d'une MS portant uniquement sur les éléments de la partie II, qui est en charge de la validation (recevabilité) ?

Lorsque la MS ne porte que sur des éléments relatifs à la partie II, le CPP est en charge de réaliser la validation (recevabilité). Cette validation doit être effectuée dans les 6 jours suivant la soumission de la MS.

En cas de remarques à adresser au promoteur, le CPP doit effectuer une RFI de validation dans ce délai en l'absence de quoi la MS est déclarée recevable tacitement. Pour finaliser la RFI de validation le CPP est invité à se rapprocher de la cellule de coordination.

Le promoteur dispose, à la suite de la RFI, d'un délai de 10 jours pour y répondre.

A l'issue de la réception des éléments de réponse fournis par le promoteur, le CPP doit conclure dans un délai de 5 jours.

A compter de la conclusion de recevabilité, le délai d'évaluation des 38 jours commence à courir.

3.5.2. Que faire lorsqu'une MS portant uniquement sur la partie I impacte des éléments de la partie II ?

Dans le cas où une MS portant uniquement sur la partie I impacte néanmoins la partie II, le CPP peut notifier cet élément dans le document d'échange transmis à l'ANSM.

Deux solutions sont alors possibles :

- Le promoteur retire sa MS pour déposer une nouvelle MS concernant la partie I et II.
- Le promoteur s'engage à effectuer une MS partie II uniquement à la suite de l'autorisation reçue afin de régulariser les éléments portant sur la partie II.

3.5.3. Le promoteur doit-il obligatoirement fournir un tableau comparateur ?

Fournir un tableau comparateur n'est pas obligatoire dans le cadre d'une MS. Néanmoins, le CPP peut demander à ce que le promoteur en fournisse un afin d'analyser la MS dans de meilleures conditions.

L'annexe II du CTR précise en effet en son point D. 5 que « *La modification est présentée et décrite comme suit: a) un extrait des documents à modifier, présentant l'ancienne et la nouvelle version grâce à la fonction de suivi des modifications, ainsi qu'un extrait présentant uniquement la nouvelle version et une explication des modifications; et b) nonobstant le point a), si les changements sont si vastes ou profonds qu'ils justifient une version entièrement nouvelle du document, une nouvelle version de l'ensemble du document (dans ce cas, un tableau supplémentaire énumère les modifications apportées aux documents, les changements de même nature pouvant être regroupés)* ».

3.5.4. Que peut faire le CPP lorsque le promoteur dépose une MNS alors qu'il devrait déposer une MS ?

Dans le cas où le promoteur dépose une MNS au lieu d'une MS, le CPP ne dispose que de peu de marge de manœuvre. Il est en effet de la responsabilité du promoteur de déposer ou non une MS en conformité avec les exigences du règlement européen. Le CPP peut lui demander de soumettre une MS s'il n'est pas d'accord avec la MNS soumise. En revanche, il ne peut le lui imposer.

A noter : pour identifier ce qui relève d'une MS ou d'une MNS, il est conseillé de se référer à l'annexe II du CTR et à la [QnA](#).

3.6. Information et consentement

3.6.1. La note d'information doit-elle mentionner l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM ?

Depuis la mise en application du règlement européen, un essai clinique de médicaments est autorisé dans l'Etat membre concerné par une décision unique combinant les conclusions relatives à la partie I et à la partie II. Par conséquent, il est tout à fait acceptable que la note d'information ne sépare plus l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM pour ne mentionner que la décision unique d'autorisation nationale portant sur cet essai.

3.6.2. Les participants aux essais cliniques peuvent-ils consentir par voie numérique ?

L'article 29 du CTR précise que le consentement doit être écrit, daté et signé. En droit, la signature électronique est valable. Des discussions sur les modalités permettant de certifier l'émetteur de la signature et sur le e-consentement sont en cours au niveau européen et au niveau national. Juridiquement rien ne s'oppose au e-consentement dès lors que ce recueil est effectué conformément aux textes en vigueur.

3.6.3. L'inclusion dans un essai clinique de médicaments de personnes bénéficiant de l'aide médicale d'Etat est-elle possible ?

Il n'est pas possible d'inclure une personne bénéficiant de l'aide médicale d'Etat (AME) dans un essai clinique de médicaments. En effet, le IV de l'article L. 1124-1 du CSP précise que seules les personnes étant affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime peuvent participer à un essai clinique de médicaments. L'AME n'étant pas un régime de sécurité sociale, cela implique l'exclusion des personnes en bénéficiant dans des essais cliniques.

3.6.4. La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ?

Le promoteur peut transmettre à un participant à la recherche un document d'information patient dans une autre langue que le français si ce dernier ne comprend pas le français.

Pour cela, il doit transmettre au patient une traduction de la dernière version du document NIFC approuvée par le CPP. Il ne peut s'agir de la NIFC approuvée par un comité d'éthique d'un autre Etat membre, il faut que ce soit une traduction de la fiche information patient validée par un comité d'éthique français. Il doit également informer le CPP de cette situation par le biais d'une notification pour information.

Par ailleurs, pour inclure un participant étranger à une activité de recherche tout en garantissant la bonne information et le consentement éclairé de ce dernier, il faudra que le promoteur traduise la note d'information écrite en français accompagnée d'un certificat de « traduction conforme » par un professionnel reconnu.

Le CPP apprécie, par ailleurs, si ce mode de fonctionnement est acceptable.

3.6.5. Dans quelles conditions est-il possible d'inclure des mineurs ou majeurs protégés dans un essai clinique de médicaments ?

Les dispositions de la loi dite « Jardé » relatives à la participation des mineurs ou des participants incapables à des recherches impliquant la personne humaine ne sont plus applicables en ce qui concernent les essais cliniques.

Il convient de se référer respectivement aux articles 31 et 32 du règlement pour connaître les conditions requises pour qu'un participant incapable ou un mineur soit inclus dans une recherche. Ceux-ci précisent qu'en plus des règles générales édictées à l'article 28 du CTR (qui concernent tout essai clinique), il faut que l'ensemble des critères ci-dessous soient réunis (à noter : ces derniers ont été reformulés pour plus de lisibilité) :

- 1. Que le consentement éclairé du représentant légal soit obtenu
- 2. Que le participant incapable/le mineur ait reçu les informations requises adaptées à sa capacité de compréhension
- 3. Que le souhait du participant incapable/du mineur de refuser de s'impliquer dans la recherche soit respecté
- 4. Qu'aucun encouragement ou avantage financier n'ait été accordé au participant incapable/au mineur hormis le remboursement des frais et perte de revenus liés à la participation à la recherche

- 5. Que l'essai clinique soit essentiel en ce qui concerne des participants incapables/des mineurs et que des données d'une validité comparable ne puissent être obtenues lors d'essais cliniques sur des personnes capables de donner leur consentement éclairé ou par d'autres méthodes de recherche
- 6. Que l'essai clinique se rapporte directement à une condition médicale dont est atteint le participant incapable/le mineur
- 7. Qu'il y ait des raisons scientifiques de s'attendre à ce que la participation à l'essai clinique entraîne : soit un bénéfice direct supérieur aux risques et aux contraintes pour le participant incapable/le mineur ; soit certains bénéfices pour la population représentée par les participants incapables/les mineurs concernés (dans ce cas, il faut que l'essai se rapporte directement à une condition médicale mettant la vie en danger ou invalidante dont est atteint le participant et qu'un tel essai comporte un risque minimal pour le participant incapable/le mineur concerné et impose une contrainte minimale à ce dernier par rapport au traitement standard de la condition dont il est atteint).

3.6.6. Quelles sont les spécificités liées aux modalités d'information et de « consentement » pour un mineur dans le cadre d'un essai clinique de médicament ?

Les mineurs susceptibles d'être inclus dans un essai doivent être informés de manière adaptée à leur âge et leur maturité c'est-à-dire adapté à leur capacité de compréhension ([article 32 du CTR](#)). Cela suppose généralement que le promoteur établisse plusieurs notes d'information en fonction des classes d'âges des mineurs qui seront inclus.

Si la personne mineure ne veut pas participer à l'essai, elle ne doit pas être incluse. Son refus de participer à une recherche doit être respecté par l'investigateur. Elle peut aussi à tout moment « se retirer » de la recherche.

3.6.7. Quelle est la procédure à suivre lorsque le mineur devient majeur au cours de l'essai ?

Si le mineur devient majeur au cours de l'essai, son consentement éclairé doit être obtenu avant qu'il ne poursuive sa participation à l'essai clinique. Tout acte de recherche effectué sur le mineur devenu majeur, sans avoir recueilli son consentement est illégal et passible de poursuites. Cela implique la nécessité pour le promoteur d'avoir prévu en amont une note d'information et un formulaire de consentement adapté à cette situation qui doit recevoir l'avis favorable du CPP au même titre que les autres documents lors de la soumission initiale du projet. A défaut, le promoteur devra déposer une demande de modification substantielle.

3.6.8. Qui sont les représentants légaux des personnes mineures participant à des essais cliniques ? La signature des deux représentants légaux est-elle requise pour un essai clinique mené sur un mineur ?

Le CTR renvoie au droit national pour la définition des notions de mineur (article 2 du CTR, point 18) et de représentants légaux de mineurs (article 2 du CTR, point 20). Ainsi, pour un essai conduit en France, lorsque le participant a moins de 18 ans (et qu'il n'a pas été émancipé), ce sont ses représentants légaux qui doivent consentir à la recherche.

En France, les représentants légaux des mineurs sont définis par le code civil. Dans la majorité des cas, les représentants légaux sont les parents du mineur qui exercent l'autorité parentale ([article 371-1 du code civil](#) et [article 372 du code civil](#)). Dans certains cas, les parents ne disposent pas de l'exercice de l'autorité parentale (notamment si ceux-ci ont été déchus de leur autorité). Dans ce cas, le représentant légal du mineur sera un tuteur ([article 390 du code civil](#)).

En pratique en droit français : Si les représentants légaux sont les parents, ils devront tous les deux consentir à ce que leur enfant soit impliqué dans l'essai clinique. En effet, le consentement des deux parents exerçant l'autorité parentale est requis pour tout acte non usuel sur leur enfant (ce qui est le cas pour la participation à un essai clinique). Ce consentement doit être exprimé par écrit après qu'ils aient dûment été informés et qu'ils aient pris connaissance de la note d'information.

A noter : Cela implique dans les faits que deux espaces de signature soient prévus dans le formulaire de consentement (une pour chaque représentant légal). Pour prendre en considération l'évolution des modes de parentalité, il est conseillé au promoteur de ne pas indiquer « père » et « mère » mais plutôt « représentant légal 1 » et « représentant légal 2 ». Dans le cas d'une situation monoparentale, ce parent sera évidemment, le seul signataire. De la même manière, si le représentant légal du mineur est un tuteur, seul son consentement sera recueilli.

3.6.9. Qui sont les représentants légaux des personnes incapables participant à des essais cliniques ?

Le CTR renvoie le soin au droit national de définir les notions d'incapable majeur (article 2 du règlement, point 19) et de représentants légaux (article 2 du règlement, point 20). Lorsqu'une personne n'est pas capable de donner son consentement, celui-ci doit être exprimé par le biais de son représentant légal désigné légalement.

En France, plusieurs régimes juridiques de protection des personnes existent. Les plus connus sont la tutelle et la curatelle. Toutefois, les CPP doivent être vigilants et veiller à ce que l'ensemble des régimes juridiques de protection soit bien mentionné dans les critères de non inclusion lorsqu'il n'est pas approprié que ces personnes soient incluses dans la recherche.

Concrètement, on distingue les mesures d'assistance (la curatelle) des mesures de représentation (tutelle, mandat de protection future, habilitation familiale). Dans les essais cliniques, ces mesures juridiques de protection se traduisent toutes par la nécessité d'associer les représentants légaux des personnes juridiquement protégées au processus de recrutement/inclusion aux côtés des personnes protégées. Tous doivent signer le formulaire de consentement.

En pratique : cela implique, pour le promoteur, la nécessité de mentionner l'ensemble des personnes juridiquement protégées dans les critères de non inclusion (sous tutelle, curatelle, sauvegarde de justice, mandat de protection future activé et sous habilitation familiale). Cela implique également la nécessité de prévoir des notes d'informations et des formulaires de consentement adaptés.

3.6.10. Qui consent aux essais réalisés en situation d'urgence au sens de l'article 35 du règlement européen ?

Dans certaines situations, le participant n'est pas en mesure, du fait de sa condition médicale (si sa vie est en danger ou sa condition médicale est grave et soudaine) de fournir au préalable son consentement éclairé. Il s'agit alors de recherches réalisées en situation d'urgence (notion définie à l'article 35, point 1.a du CTR).

Dans ce cadre, le CTR déroge à l'obligation d'information et de recueil du consentement **préalable à la participation à l'essai clinique** et diffère cette obligation après la décision d'inclure le participant dans l'essai clinique à condition que cette décision soit prise au moment de la première intervention sur le participant, conformément au protocole de cet essai clinique.

A noter : le protocole doit cependant prévoir les dérogations aux obligations d'information et de recueil du consentement préalable à la mise en œuvre de la recherche pour ces cas particuliers de recherches en situation d'urgence.

Un consentement pour la poursuite de la recherche devra être recueilli suite à la première intervention conformément aux exigences suivantes :

- Dans l'attente que le participant soit en mesure de consentir, il est nécessaire de recueillir **dès que possible** le consentement des représentants désignés légalement :
 - o Si le participant est un mineur, les représentants légaux sont : les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur.
 - o Si le participant est un majeur protégé alors les représentants légaux sont les personnes chargées de l'assistance ou de la représentation (tuteur, curateur, mandataire, personne habilitée).
 - o Si la personne n'est pas juridiquement protégée, les personnes à même de consentir sont la personne de confiance ou à défaut, la famille ou les proches.
- Le participant devra consentir à la recherche **dès qu'il sera en mesure de le faire**, c'est-à-dire, à compter du moment où son état de santé lui permettra de délivrer un consentement éclairé.

En pratique : Cela suppose que des notes d'informations et des formulaires de consentement spécifiques adaptés à ces catégories de participants soient prévus dès la soumission de la recherche au CPP.

A noter : Lorsque le participant a désigné une personne de confiance, celle-ci constitue le représentant légal mentionné au 2) b) de l'article 35 du règlement européen, et cette personne peut être interrogée pour connaître la volonté du patient. Lorsqu'elle est désignée, c'est en premier lieu auprès d'elle qu'il faudra que le promoteur délivre l'information et recueille le consentement. Selon l'article L. 1111-6 du CSP, la personne de confiance peut être un membre de la famille, un proche ou le médecin traitant.

3.7. Procédures spécifiques

3.7.1. Procédure de fast-track

3.7.1.1. *Existe-t-il encore des procédures strictement nationales de « fast track » et, si oui, lesquelles ?*

La procédure nationale dite de « Fast Track » mise en œuvre dans le cadre de l'Etat d'urgence sanitaire n'existe plus depuis la fin de l'état d'urgence sanitaire.

Il n'est pas prévu, dans le corps du CTR de procédure de fast track.

Cependant, il a été mis en place une action conjointe au niveau européen. Cette procédure de fast track peut être menée conformément aux délais indiqués dans la réponse à la question ci-dessous. Tous les dossiers voulant bénéficier de cette procédure d'évaluation accélérée au niveau européen doivent obligatoirement être déposés sur le CTIS.

3.7.1.2. *Quels sont les délais à respecter pour un dossier déposé sous la procédure « Joint Action CT-CURE » ?*

- **Pour la partie I :**

- Si la France est état membre rapporteur : l'avis ou les questions du CPP sur la partie I doivent être envoyées à l'ANSM dans un délai de 5 jours après la validation. En cas de question(s) posée(s) au promoteur, celui-ci dispose d'un délai de 12 jours à réception des questions pour y répondre. L'avis du CPP après prise en compte de ces réponses, doit être envoyé à l'ANSM dans un délai de 5 jours suivant la réception des réponses du promoteur.
- Si la France n'est pas état membre rapporteur : l'avis ou les questions du CPP doivent être envoyées à l'ANSM sur la partie I dans un délai de 10 jours après la validation. En cas de question(s) posée(s) au promoteur, celui-ci dispose d'un délai de 12 jours à réception des questions pour y répondre. L'avis du CPP, après prise en compte de ces réponses, doit être envoyé à l'ANSM dans un délai de 6 jours après la réception des réponses du promoteur.

- **Pour la partie II :**

- L'avis du CPP (sous la forme du FAR part II) ou les questions du CPP (sous la forme de « considérations », compilées dans une RFI), doivent être saisis dans le CTIS par le CPP dans un délai de 16 jours après validation. En cas de question posée au promoteur, celui-ci dispose d'un délai de 12 jours, à réception des questions, pour y répondre. L'avis du CPP après prise en compte de ces réponses doit être déposé sur le CTIS (sous la forme du FAR part II) dans un délai de 9 jours après la réception des réponses du promoteur.

3.7.2. Procédure d'ajout d'un nouvel Etat membre concerné

3.7.2.1. *Est-il nécessaire de procéder à la validation d'un dossier consistant en l'ajout d'un nouvel Etat membre concerné ?*

Pour ces dossiers, aucune phase de validation n'est prévue. Cela implique que les délais commencent à courir à compter du jour **du dépôt du dossier sur le CTIS (à compter de la demande d'ajout de la France)**. Le CPP peut, toutefois, émettre une RFI de validation durant la phase d'évaluation de la partie II.

3.7.2.2. *Une évaluation par l'ANSM des éléments de la partie I est-elle toujours réalisée lorsque le promoteur ajoute la France comme nouvel Etat membre concerné ?*

L'article 14 du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments permet à un promoteur d'un essai déjà autorisé d'ajouter de nouveaux Etats membres.

Lorsque le promoteur procède à l'ajout de la France comme nouvel Etat membre concerné, la conclusion portant sur les éléments de la **partie I** est automatiquement celle qui a été émise lors de l'analyse du dossier initial. Néanmoins, une contestation de cette conclusion par l'ANSM étant possible, le CPP dispose de la possibilité de faire part de ses remarques éthiques sur les éléments de la partie I via le document d'échange dans un délai de 22 jours après le dépôt du dossier.

A noter : les commentaires pouvant être émis sur la partie I ne peuvent concerner que les aspects qui sont susceptibles d'être contestés par l'ANSM. L'article 14 du règlement européen précise au point 4 que le nouvel état membre peut contester la partie I « *uniquement pour les raisons suivantes: a) lorsqu'il considère que cette participation à l'essai clinique entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans l'Etat membre concerné; b) en cas de violation de son droit national visé à l'article 90; c) en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données soumises au titre du paragraphe 5 ou du paragraphe 6* ». L'article 14 implique qu'en cas de désaccord/question sur la partie I, l'ANSM ait un échange avec l'Etat membre rapporteur. L'Etat membre rapporteur peut, s'il partage les réserves de l'ANSM, demander au promoteur la mise en place d'une mesure corrective.

Dans ce cadre, le protocole ne peut pas être modifié dans le cadre de la procédure d'ajout d'état membre (AEM) mais, suite à la demande de mesure corrective, lors de la prochaine MS. L'ANSM et les CPP vérifient les documents de leur partie respective lors de la phase d'évaluation car le règlement n'a pas prévu de phase de recevabilité pour ce type de dossier.

3.7.2.3. *Comment et dans quel délai s'effectue l'évaluation des éléments portant sur la partie II ?*

Le CPP tiré au sort procède à l'évaluation des éléments portant sur la partie II comme pour tout autre dossier.

Il dispose **de 47 jours** à partir du dépôt du dossier pour émettre leur conclusion. Ce délai est prolongé de 31 jours en cas de RFI.

Le dépassement de ce délai entraîne un avis favorable tacite. Celui-ci se répercute sur la décision unique, **autorisant, de facto**, la demande sans aucune autre alternative.

3.8. Questions diverses relatives aux essais cliniques de médicaments

3.8.1. *L'essai clinique de médicament doit-il être réalisé dans un lieu bénéficiant d'une autorisation ?*

Le III de l'article L. 1124-1 du code de la santé publique précise que les essais de première administration à l'homme doivent être réalisés dans des lieux autorisés à cet effet.

Des dispositions spécifiques concernent également les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante, lesquels peuvent avoir lieu uniquement dans des établissements de santé, au sein de

l'Établissement français du sang, dans les hôpitaux des armées ou autres éléments du service de santé des armées.

Enfin et, de manière générale, pour tous les autres essais cliniques de médicament les dispositions de l'article L. 1121-13 relatif aux lieux de recherche sont applicables. Cela implique, le cas échéant, la nécessité pour le promoteur d'obtenir une autorisation de son lieu de recherche.

3.8.2. Quelle est la procédure à suivre lorsqu'un promoteur, suite à une autorisation, demande une prorogation de celle-ci ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations ?

Si dans les deux ans suivant l'autorisation rendue par le CPP (à compter donc de la date de notification de l'autorisation), aucun participant n'a été inclus dans l'essai clinique dans un État membre concerné, le promoteur peut demander une prorogation de l'autorisation.

Cependant, l'article R. 1123-26 du CSP prévoyant la durée de la prorogation n'est pas applicable pour les essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen.

La procédure à suivre est désormais la même que pour une demande d'autorisation de modification substantielle. En effet, le règlement européen prévoit à l'article 8.9 que les prorogations doivent faire l'objet d'une demande de modification substantielle. De même, la foire aux questions rédigée par la commission européenne précise à la page 153 qu'il est possible de déposer une MS dans le cadre d'une prolongation du début du recrutement au-delà de 2 ans pour éviter l'expiration de l'autorisation.

3.8.3. Un CPP peut-il demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ?

Selon le CTR (article 37), le promoteur transmet le résumé des résultats de son essai clinique sur le CTIS dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique sur la base de données de l'Union.

Pour faciliter l'accès du CPP à ce document, il est recommandé que le promoteur dépose son résumé des résultats dans le SI RIPH2G. De plus, des rappels sont automatiquement envoyés par le SI RIPH2G au promoteur pour qu'il télécharge son résumé des résultats dans l'application SI RIPH2G dans les délais réglementaires.

Si, malgré cette notification, le promoteur n'a pas envoyé son résumé des résultats au CPP, le CPP est en mesure de demander ces documents directement au promoteur, via le SI RIPH2G.

A noter : cet article indique que le contenu du résumé figure à l'annexe IV. Il est accompagné d'un résumé écrit d'une manière compréhensible pour les personnes profanes. Le contenu de ce résumé figure à l'annexe V du CTR.

3.8.4. La survenue d'une grossesse doit-elle être déclarée par le promoteur ?

Oui, le promoteur doit déclarer la survenue d'une grossesse. En effet, bien qu'elles ne soient pas considérées comme un effet indésirable, les grossesses sont soumises aux mêmes obligations de notification que les effets indésirables (*pour plus de détails, vous pouvez vous référer au point 2.1.2 de l'annexe III du CTR relatif aux notifications ayant trait à la sécurité*).

Cette déclaration est par ailleurs recommandée par le « clinical trial expert group » (CTEG) (*cf. réponse à la question 7.33 du document questions-réponses de la Commission Européenne [QnA \(europa.eu\)](https://eudra.europa.eu/qa)*).

3.8.5. L'attestation d'assurance peut-elle mentionner uniquement un seul des co-promoteurs ?

Le règlement européen permet la co-promotion d'un essai clinique. L'article 72 de ce règlement prévoit ainsi au premier alinéa que « Sans préjudice de l'article 74, si un essai clinique a plus d'un promoteur, tous les promoteurs sont soumis aux responsabilités qui incombent au promoteur en vertu du présent règlement, à moins qu'ils n'en décident autrement dans un contrat écrit stipulant leurs responsabilités respectives. Si le contrat ne précise pas l'identité du promoteur auquel est conférée une responsabilité donnée, celle-ci incombe à l'ensemble des promoteurs ».

Règlementairement, rien ne s'oppose à ce que l'attestation d'assurance ne mentionne qu'un seul promoteur dans le cadre d'une co-promotion. En effet, le considérant 59 du règlement européen prévoit que « Afin de ne pas affaiblir la notion de responsabilité lors d'un essai clinique ayant plusieurs promoteurs, ceux-ci devraient tous se soumettre aux obligations incombant au promoteur en vertu du présent règlement. Les copromoteurs devraient cependant être en mesure de répartir, par contrat, les responsabilités du promoteur ».

3.8.6. Les essais cliniques à faible niveau d'intervention nécessitent-ils la souscription d'une assurance par le promoteur ?

L'alinéa 2 de l'article 76 du CTR renvoie au droit national le soin de déterminer si le promoteur doit souscrire une attestation d'assurance spécifique pour ces essais. L'article L. 1124-1 du CSP précise que l'article L. 1121-10 relatif à l'assurance reste applicable pour les essais cliniques de médicaments.

Aucune exception n'ayant été prévue par le législateur national, le promoteur doit souscrire à une assurance et ce, même si l'essai clinique est à faible niveau d'intervention.

3.8.7. Un docteur junior peut-il être investigateur d'un essai clinique de médicaments ?

Au sens du droit national, un médecin est, au titre de l'article L. 4111-1 du code de la santé publique, titulaire d'un diplôme mentionné au L. 4131-1, autrement dit du diplôme d'état, complété, du diplôme d'études spécialisées (DES) mentionnant la spécialité dans laquelle il est qualifié.

Le docteur junior est un étudiant de troisième cycle qui a validé la phase 2 de la spécialité suivie, qui a soutenu avec succès sa thèse et qui accomplit la phase 3 de son DES. Il est inscrit sur un tableau spécial établi par l'ordre des médecins (cf. Articles R. 6153-1 et R. 6153-1-1 du code de la santé publique). Il exerce des fonctions de prévention, de diagnostic, de soins et, le cas échéant, des actes de biologie médicale ou des missions de pharmacie hospitalière, avec pour objectif de parvenir progressivement à une pratique professionnelle autonome.

Le code de la santé publique introduit à l'article L. 1121-3 la notion de personne qualifiée. Ainsi, toute personne dont l'expérience est en cohérence avec la recherche peut prétendre être investigateur. Cette compétence est appréciée par un comité de protection des personnes qui s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

Toutefois au sens de l'article 49 du CTR, l'investigateur d'un essai clinique de médicaments doit être un docteur en médecine.

Le docteur junior ne peut donc pas être investigateur d'un essai clinique de médicaments.

4. Questions relatives aux investigations cliniques encadrées par le règlement européen n°2017/745

Cette partie répond aux questions relatives aux dossiers de recherche déposés après le 26 mai 2021 (donc conformément au RDM). *Si votre question concerne un dossier déposé avant le 26 mai 2021 (donc sous la loi dite « Jardé »), il convient de se référer à la partie 7 de la FAQ qui traite des dossiers déposés sous la loi dite « Jardé ».*

4.1. Soumission et validation d'un dossier de demande d'autorisation d'investigation clinique

4.1.1. Quelle est la procédure à suivre pour le promoteur qui souhaite déposer une demande d'autorisation d'investigation clinique depuis l'entrée en application du règlement relatif aux DM.

Depuis le 26 mai 2021, le promoteur doit déposer son dossier sur le SIRIPH2G et l'envoyer le même jour à l'ANSM, en lui indiquant quel est le CPP en charge de l'évaluation du dossier. A terme le dossier sera déposé dans Eudamed (futur portail de l'UE pour les dispositifs médicaux). Ces éléments sont précisés dans le guide du déposant du SIRIPH2G disponible sur le site internet de l'ANSM, le SIRIPH2G et la [page internet de la CNRIPH](#).

4.1.2. Quelles sont les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire pour déposer un dossier de recherche portant sur un dispositif médical ?

Les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire relative à la demande d'IC sont décrites respectivement aux chapitres I et II de l'annexe XV du RDM. Vous pouvez les retrouver en cliquant sur le lien suivant : [RÈGLEMENT \(UE\) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement \(CE\) no 178/ 2002 et le règlement \(CE\) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE \(europa.eu\)](#)

Ces pièces sont également listées dans le SIRIPH2G.

Vous pouvez également vous référer au document publié sur le site de l'ANSM qui dresse la liste récapitulative des documents exigés par l'ANSM et par les CPP. Cette liste comprend des indications à suivre quant au nommage des documents.

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1>

4.1.3. Que faire en cas de pièces jointes exigées par le SIRIPH2G et pourtant sans objet pour l'examen d'un dossier de demande d'autorisation d'investigation clinique

Le SIRIPH2G exige un certain nombre de pièces jointes obligatoires lors de la soumission d'un dossier. Or, dans les cas ci-dessous, ces pièces jointes sont sans objet dans le cadre d'une demande d'IC. Dans ces cas, il est possible de mettre un fichier vierge mentionnant « non applicable » en lieu et place de la pièce jointe demandée.

Pour les IC promues par un promoteur académique et portant sur un dispositif médical marqué CE et utilisé dans sa destination, il est possible de mettre un fichier vierge mentionnant « non applicable » en lieu et place de la déclaration de conformité du DM aux exigences générales de sécurité et

performance et du plan d'évaluation clinique, et de charger les IFU et le certificat de marquage en lieu et place de la brochure investigateur.

De même, il est possible pour le déposant de saisir un fichier vierge mentionnant « non applicable » en lieu et place de l'attestation d'assurance pour les IC de DM ne nécessitant pas d'assurance.

4.1.4. Quelle est la procédure de validation (correspondant à l'évaluation de la recevabilité) d'un dossier portant sur un dispositif médical ?

Le principe général est que le CPP transmet à l'ANSM directement depuis le SI RIPH2G sa validation du dossier, et son éventuelle demande de compléments, dans un délai de 7 jours à compter de la réception du dossier (que cette évaluation soit faite par les responsables administratifs ou par les membres). L'ANSM prend en compte les éléments du CPP et transmet la notification de validation ou la demande de complément au promoteur, copie au CPP, par mail dans un délai de 10 jours à compter de la réception du dossier. Le CPP saisit dans le SI RIPH2G la date de notification de la validation par l'ANSM, qui constitue le J0 (point de départ) pour le délai suivant.

4.1.4.1. Si le CPP et l'ANSM considèrent que le dossier est valide :

Dans ce cas, l'ANSM intégrera l'évaluation du CPP à sa propre évaluation de la complétude et de la qualification de l'IC. Elle notifie ensuite la validation ou non validation du dossier au promoteur dans un délai de 10 jours à compter de la réception du dossier.

Par étape : Le CPP notifie dans le SI RIPH2G, dans un délai de 7 jours à compter de la réception du dossier, son évaluation de la validation du dossier, sans attendre la notification de l'ANSM. Sa notification est envoyée à l'ANSM et non au promoteur. L'ANSM prend en compte l'évaluation de la validation du CPP et l'intègre à sa propre évaluation. Elle notifie au déposant par mail que sa demande est validée le cas échéant, en mettant le CPP en copie. Le CPP saisit ensuite dans le SI RIPH2G la date de notification de la validation envoyée par l'ANSM au promoteur, qui constitue le J0 (point de départ) pour le délai d'évaluation au fond du dossier. A compter de cette date, le CPP dispose de 45 jours pour rendre son avis sur l'IC.

4.1.4.2. Si le CPP et/ou l'ANSM estime que le dossier n'est pas complet :

Dans ce cas, l'ANSM envoie la demande de complément (éventuellement commune ANSM-CPP) au promoteur dans un délai de 10 jours à compter de la réception du dossier.

Par étape : Le CPP dépose dans le SI RIPH2G, dans un délai de 7 jours à compter de la réception du dossier, sa demande de complément, sans attendre la notification de l'ANSM. Sa demande de complément est envoyée à l'ANSM et non au promoteur. L'ANSM prend en compte l'évaluation de la validation du CPP et l'intègre à sa propre évaluation. Elle transmet au déposant par mail la demande de complément, en mettant le CPP en copie. Le CPP saisit ensuite dans le SI RIPH2G la date de demande de complément envoyée par l'ANSM au promoteur, qui constitue le point de départ pour le délai de réponse du promoteur de 10 jours.

A noter : ce délai de réponse du promoteur de 10 jours peut être augmenté à la demande de l'ANSM sans toutefois pouvoir dépasser un délai de 35 jours. C'est au CPP d'allonger ce délai sur le SI RIPH2G.

Pour plus d'information sur la prolongation de ce délai, vous pouvez vous référer à la question n° 4.1.6.

Dans l'attente d'Eudamed, le promoteur doit transmettre ses compléments d'information simultanément à l'ANSM et au CPP (via le SI RIPH2G), afin que le CPP puisse décider de la validation ou non du dossier. A réception du complément envoyé par le déposant, le CPP a ensuite 3 jours pour évaluer les compléments apportés par le promoteur et transmettre son évaluation à l'ANSM. L'ANSM

doit notifier la validation finale au promoteur au plus tard dans un délai de 5 jours à compter de la réception du complément envoyé par le déposant.

La notification de la validation (ou non validation) est envoyée par l'ANSM au promoteur et au CPP par mail. Le CPP saisit ensuite dans le SI RIPH2G la date de notification de la validation envoyée par l'ANSM au promoteur, qui constitue le J0 (point de départ) pour le délai d'évaluation au fond du dossier (*pour plus de détails sur l'évaluation d'une investigation clinique, vous pouvez vous référer au point 4.2*).

4.1.5. Pourquoi existe-t-il un décalage dans les délais (7 jours pour le CPP et 10 jours pour l'ANSM) ?

Les CPP envoient leurs remarques concernant la validation à l'ANSM dans le délai de 7 jours à réception du dossier de demande d'IC. L'ANSM a ensuite 3 jours pour intégrer les remarques du CPP dans sa notification au promoteur et respecter le délai total de 10 jours.

4.1.6. Dans le SI RIPH2G, les responsables administratifs de CPP doivent renseigner un délai de réponse pour le promoteur dans la limite duquel le promoteur doit envoyer ses compléments en cas de dossier incomplet. Quel est le délai recommandé par la DGS ?

Par défaut, le délai de réponse dans la limite duquel le promoteur doit envoyer ses compléments en cas de dossier incomplet est désormais de 35 jours. Les responsables administratifs n'ont donc plus besoin d'actualiser ce délai. Ainsi, celui-ci est toujours supérieur ou égal au délai fixé par l'ANSM dans sa demande de complément (délai qui peut aller jusqu'à 35 jours selon les dispositions du règlement, à savoir 10 jours + 20 jours au titre de l'article 70.3 et ajout de 5 jours au titre de l'article 70.4).

Dans cette situation, le dossier ne deviendra caduc qu'en cas d'absence de réponse du promoteur dans un délai de 35 jours à compter de la réception de la demande de compléments.

4.2. Evaluation d'un dossier d'investigation clinique

4.2.1. Quel est le délai imparti pour que le CPP effectue son évaluation d'un dossier d'investigation clinique ?

Le CPP dispose de 45 jours au maximum à compter de la date de validation pour effectuer son évaluation concernant un dossier d'IC.

Attention : s'il s'agit d'une IC SCAC (suivi clinique après commercialisation), le délai imparti pour le CPP est de 30 jours à compter de la date de recevabilité du dossier.

4.2.2. Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ?

Le silence gardé par le CPP équivaut à un avis défavorable.

4.2.3. Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le CPP ?

Le RDM renvoie au droit national le soin de définir les procédures de recours.

L'article R. 1125-14 du code de la santé publique précise que le promoteur dispose d'un délai d'un mois pour effectuer une demande de second examen de sa demande d'investigation clinique dans le SIRIPH2G.

Cette demande doit être validée par le CPP initial afin de confirmer que les conditions nécessaires au recours sont bien remplies par le promoteur. Dès lors que la demande est validée, un nouveau CPP est désigné par tirage au sort. Le nouveau CPP doit analyser le dossier de recours dans les mêmes délais que pour un dossier initial. S'il conclut favorablement, le nouveau CPP sera alors destinataire des modifications substantielles à venir.

Si le promoteur est en dehors des délais pour déposer son recours, le CPP doit déclarer le dossier non recevable. Dans les cas particuliers exceptionnels où le CPP n'aurait plus la possibilité de mettre le dossier au statut non recevable, la DGS propose au CPP de faire une demande de compléments en indiquant qu'il demande la transmission par le promoteur de l'avis défavorable de moins d'un mois.

4.2.4. A quoi correspond la mention « délai dépassé » dans le tableau de bord du SI RIPH2G ?

Il s'agit d'une mention ayant pour objet de signaler au CPP qu'il est en retard dans le traitement de ce dossier. L'objectif de cette mention est d'aider les CPP à piloter et prioriser leurs dossiers.

Le délai est indiqué comme étant dépassé dans le SI-RIPH2G à partir du jour suivant l'échéance.

4.2.5. Quelle est la démarche à suivre lorsqu'un promoteur, suite à un avis favorable, demande une prorogation de cet avis ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations d'avis ?

S'agissant des DM et des DMDIV, les règlements européens ne prévoient pas de prorogations d'avis. Ainsi, il n'est pas possible pour un promoteur d'effectuer une demande de prorogation d'avis s'il n'a pas débuté sa recherche.

4.3. Modifications substantielles

4.3.1. Quelle est la procédure de validation (recevabilité) d'une MS portant sur un dispositif médical ?

La procédure de validation d'une MS portant sur une IC DM diffère en fonction du type d'IC soumis par le promoteur.

A cet égard il convient de se reporter au tableau « de classification et process d'évaluation des IC » se trouve sur le site de la CNRIPH : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/innovation-et-recherche/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph>

La validation de la demande de MS est réalisée uniquement par le CPP pour les cas 1, 3, 4.1 et 4.2 du tableau précité. Pour les cas 2, 4.3 et 4.4, la validation peut être réalisée soit par le CPP seul, soit par l'ANSM seule, soit de façon coordonnée entre l'ANSM et le CPP, selon que la MS relève du champ d'évaluation du CPP et/ou de l'ANSM. Pour rappel, l'article L. 1125-1, point 2, du CSP précise les points examinés par l'ANSM (évaluation scientifique), et l'article L. 1125-19 détaille les points examinés par le CPP (évaluation éthique).

Lorsque la MS est de la compétence du seul CPP, il valide la demande et procède à l'examen de la demande de MS. Dans les autres cas, l'examen de la validation de la MS est coordonné par l'ANSM. Dans tous les cas, le CPP peut saisir l'ANSM s'il a un doute sérieux sur la qualification de l'IC, engendré par la MS.

Vous trouverez la procédure détaillée en suivant ce lien : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_classification_ic_20220209.pdf

4.4. Information et consentement

4.4.1. Les participants aux investigations cliniques peuvent-ils consentir par voie numérique ?

L'article 63 du RDM précise que le consentement doit être écrit, daté et signé. En droit, la signature électronique est valable. Des discussions sur les modalités permettant de certifier l'émetteur de la signature et sur le e-consentement sont en cours au niveau européen et au niveau national. Juridiquement rien ne s'oppose au e-consentement.

4.4.2. Dans le cas d'une investigation clinique portant sur un mineur, le consentement doit-il être signé par les deux représentants légaux ou seulement par l'un d'eux ?

Pour pouvoir réaliser une IC sur un mineur, l'article 65 du RDM prévoit le recueil du consentement éclairé du représentant légal. Le RDM portant sur les dispositifs médicaux renvoie à la législation nationale pour la définition de la notion de représentant légal.

En France, les représentants légaux des mineurs sont définis par le code civil. Dans la majorité des cas, les représentants légaux sont les parents du mineur qui exercent l'autorité parentale ([article 371-1 du code civil](#) et [article 372 du code civil](#)). Dans certains cas, les parents ne disposent pas de l'exercice de l'autorité parentale (notamment si ceux-ci ont été déchus de leur autorité). Dans ce cas, le représentant légal du mineur sera un tuteur ([article 390 du code civil](#)).

En pratique en droit français : Si les représentants légaux sont les parents, ils devront tous les deux consentir à ce que leur enfant soit impliqué dans l'investigation clinique. En effet, le consentement des deux parents exerçant l'autorité parentale est requis pour tout acte non usuel sur leur enfant (ce qui est le cas pour la participation à un essai clinique. Ce consentement doit être exprimé par écrit après qu'ils aient dûment été informés et qu'ils aient pris connaissance de la note d'information.

A noter : Cela implique dans les faits que deux espaces de signature soient prévus dans le formulaire de consentement (un pour chaque représentant légal). Pour prendre en considération l'évolution des modes de parentalité, il est conseillé au promoteur de ne pas indiquer « père » et « mère » mais plutôt « représentant légal 1 » et « représentant légal 2 ». Dans le cas d'une situation monoparentale, ce parent sera évidemment, le seul signataire. De la même manière, si le représentant légal du mineur est un tuteur, seul son consentement sera recueilli.

4.5. Questions diverses relatives au règlement européen relatif aux dispositifs médicaux

4.5.1. Les CPP sont-ils compétents pour se prononcer sur une recherche rétrospective portant sur un DM utilisé dans le cadre du soin mais pour lequel le fabricant souhaite récupérer les données des dossiers médicaux pour s'assurer de l'efficacité de son DM ou pour demander une extension du marquage CE ?

Il s'agit dans ce cas d'une recherche portant sur des données, qualifiée de recherche n'impliquant pas la personne humaine. Les CPP ne sont pas compétents pour traiter de telles demandes. En l'absence de conformité du traitement à une méthodologie de référence de la CNIL (MR-004), une demande

d'autorisation devra être déposée auprès de la Plateforme des données de santé qui adressera le dossier au Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES) pour avis avant transmission du dossier à la CNIL (<https://www.cnil.fr/fr/traitements-de-donnees-de-sante-comment-faire-la-distinction-entre-un-entrepot-et-une-recherche-et>).

4.5.2. L'inclusion d'une personne bénéficiant de l'aide médicale d'Etat dans une investigation clinique est-elle possible ?

L'aide médicale d'Etat (AME) n'étant pas un régime de sécurité sociale, des règles spécifiques s'appliquent afin d'inclure ses personnes dans le cadre d'une investigation clinique. Ces règles sont précisées à l'article L. 1125-8 du code de la santé publique et rappelées ci-dessous.

Par principe, cette inclusion ne peut être envisagée que pour des investigations cliniques ne comportant aucun risque ni contrainte.

Néanmoins, par dérogation le CPP peut autoriser une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale (telle qu'une personne bénéficiant de l'AME) à participer à une investigation clinique à l'exception de celle qui ne comporte aucun risque ni contrainte et dans laquelle tous les actes sont réalisés et les produits utilisés de manière habituelle. Une des deux conditions suivantes doit pour cela être respectée :

- L'importance du bénéfice escompté justifie le risque prévisible encouru
- L'investigation clinique se justifie au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, le risque prévisible et les contraintes, doivent être minimales.

4.5.3. La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ?

Le promoteur peut transmettre à un participant à la recherche un document d'information patient dans une autre langue que le français si ce dernier ne comprend pas le français.

Pour cela, il doit transmettre au patient une traduction de la dernière version du document NIFC approuvée par le CPP. Il ne peut s'agir de la NIFC approuvée par un comité d'éthique d'un autre Etat membre, il faut que ce soit une traduction de la fiche information patient validée par un comité d'éthique français. Il doit également informer le CPP de cette situation par le biais d'une notification pour information.

Par ailleurs, pour inclure un participant étranger à une activité de recherche tout en garantissant la bonne information et le consentement éclairé de ce dernier, il faudra que le promoteur traduise la note d'information écrite en français accompagnée d'un certificat de « traduction conforme » par un professionnel reconnu.

Le CPP apprécie, par ailleurs, si ce mode de fonctionnement est acceptable.

4.5.4. Questions relatives aux assurances

4.5.4.1. Pour les investigations cliniques « cas 4.1 », convient-il, à défaut d'assurance, de fournir une attestation d'assurance responsabilité civile du promoteur ?

Pour les cas 4.1, l'assurance n'est pas obligatoire. Aucune obligation supplémentaire n'est demandée mais, si un dommage intervient, il appartiendra au promoteur d'en indemniser les conséquences dommageables sans qu'une assurance ne vienne se substituer à lui (cf. alinéa 3 de l'article L. 1125-9 du CSP). Le RDM renvoie au droit national des Etats membres le soin de définir les procédures applicables pour indemniser les dommages ayant eu lieu à l'occasion de l'IC (cf. article 69).

4.5.4.2. Que faire si le promoteur fait faillite après son investigation clinique ? L'assurance est-elle toujours valable et, si oui, combien de temps ?

Même si le promoteur a fait faillite, l'IC est couverte par l'assurance. L'assurance couvre les conséquences dommageables de l'investigation clinique y compris si l'investigation est terminée (article L. 1125-9 du CSP).

4.5.5. L'investigation clinique doit-elle être réalisée dans un lieu bénéficiant d'une autorisation ?

L'article L. 1125-12 du code de la santé publique précise que les « *investigations cliniques ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés [...] et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes* ».

Dans certains cas, une autorisation du lieu est nécessaire. Il en va ainsi pour les investigations cliniques *qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge et qui lui font « encourir des risques et des contraintes non minimales réalisées en dehors des lieux de soins, dans les domiciles des participants à ces investigations cliniques ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces investigations cliniques nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces investigations cliniques sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service à compétence ».*

4.5.6. Un CPP est-il en droit de demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ?

Le RDM (article 77) impose au promoteur d'envoyer le rapport final sur l'IC accompagné du résumé des résultats au CPP dans un délai d'un an à compter de la fin de l'IC sur la base de données de l'Union. Ces documents seront transmis dans Eudamed, une fois la plateforme fonctionnelle.

Dans l'attente du déploiement d'Eudamed, il est demandé que le promoteur dépose ces documents dans le SI RIPH2G. De plus, des rappels sont automatiquement envoyés par le SI RIPH2G au promoteur pour qu'il télécharge son rapport dans l'application SI RIPH2G en respectant les délais réglementaires.

Si, malgré cette notification, le promoteur n'a pas envoyé ses résultats ou le résumé de ces résultats au CPP, le CPP est en droit de demander ces documents directement au promoteur, via le SI RIPH2G.

4.5.7. Questions relatives à l'investigateur

4.5.7.1. *Un docteur junior peut-il être investigateur d'une investigation clinique*

Aux termes de l'article 62.6 du MDR, « L'investigateur est une personne dont la profession donne le droit, dans l'État membre concerné, de jouer le rôle d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients. Toute autre personne participant à la conduite d'une investigation clinique a le niveau d'études, la formation ou l'expérience appropriés dans la discipline médicale concernée et pour ce qui est de la méthodologie de recherche clinique pour accomplir les tâches qui lui incombent. ».

Au sens du droit national, un médecin est, au titre de l'article L. 4111-1 du code de la santé publique, titulaire d'un diplôme mentionné au L. 4131-1, autrement dit du diplôme d'état, complété, du diplôme d'études spécialisées (DES) mentionnant la spécialité dans laquelle il est qualifié.

Le docteur junior est un étudiant de troisième cycle qui a validé la phase 2 de la spécialité suivie, qui a soutenu avec succès sa thèse et qui accomplit la phase 3 de son DES. Il est inscrit sur un tableau spécial établi par l'ordre des médecins (cf. Articles R.6153-1 et R. 6153-1-1 du code de la santé publique). Il exerce des fonctions de prévention, de diagnostic, de soins et, le cas échéant, des actes de biologie médicale ou des missions de pharmacie hospitalière, avec pour objectif de parvenir progressivement à une pratique professionnelle autonome.

Le code de la santé publique prévoit à l'article L. 1125-6 la notion de personne qualifiée. Ainsi, toute personne dont l'expérience est en cohérence avec l'IC peut prétendre être investigateur. « Les investigations cliniques qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales et qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, ainsi que les investigations cliniques ne comportant aucun risque ni contrainte, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée. ». Cette compétence est appréciée par un comité de protection des personnes qui s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de l'investigation clinique.

Le docteur junior peut donc être investigateur d'une investigation clinique dans les conditions prévues à l'article L. 1125-6 du code de la santé publique après accord du comité de protection des personnes.

4.5.7.2. *Est-ce une obligation légale de désigner dans tous les cas un investigateur coordonnateur en cas d'étude multicentrique ou est-il possible de ne pas procéder à une telle désignation ?*

Oui, un investigateur coordonnateur doit impérativement être désigné, comme cela est prévu à l'annexe XV du RDM, chapitre II, point 3.1.3. De plus, le protocole d'IC doit préciser son rôle, ses responsabilités et ses qualifications (comme cela est le cas pour les différents types d'investigateurs).

4.5.7.3. Qui notifie les évènements indésirables graves dans le cadre des IC ? Une personne qualifiée peut-elle procéder à cette notification ?

Quel que soit le type d'IC, les évènements indésirables graves doivent être notifiés par l'investigateur au promoteur qui les notifiera ensuite aux autorités compétentes conformément aux dispositions de l'article 80 du RDM. Si l'investigateur est une personne qualifiée alors c'est cette personne qualifiée qui doit notifier les évènements indésirables.

Les modalités pratiques de notifications sont détaillées dans la partie IV de l'avis aux promoteurs publié par l'ANSM relatif à la vigilance.

5. Questions relatives aux études de performances encadrées par le règlement européen 2017/746

5.1. Soumission et validation d'un dossier de demande d'étude de performances

(EP)

- 5.1.1. Quelle est la procédure à suivre pour le promoteur qui souhaite déposer une demande d'autorisation d'étude de performances depuis l'entrée en application du règlement relatif aux DMDIV.

Depuis le 26 mai 2022, le promoteur doit déposer son dossier sur le SIRIPH2G et l'envoyer le même jour à l'ANSM, en lui indiquant quel est le CPP en charge de l'évaluation du dossier. A terme le dossier sera déposé dans Eudamed (futur portail de l'UE pour les dispositifs médicaux). Ces éléments sont précisés dans le guide du déposant du SIRIPH2G disponible sur le site internet de l'ANSM, le SIRIPH2G et la [page internet de la CNRIPH](#).

- 5.1.2. Quelles sont les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire pour déposer un dossier de recherche portant sur un dispositif médical de diagnostic in vitro ?

Les exigences générales ainsi que la documentation obligatoire relative à la demande d'EP sont décrites respectivement aux annexes XIII et XIV du RDIV. Vous pouvez les retrouver en cliquant sur le lien suivant : [RÈGLEMENT \(UE\) 2017/ 746 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/ 79/ CE et la décision 2010/ 227/ UE de la Commission \(europa.eu\)](#)

Ces pièces sont également listées dans le SIRIPH2G.

- 5.1.3. Que faire en cas de pièces jointes exigées par le SIRIPH2G et pourtant sans objet pour l'examen d'un dossier de demande d'autorisation d'étude de performances

Le SIRIPH2G exige un certain nombre de pièces jointes obligatoires lors de la soumission d'un dossier. Or, dans les cas ci-dessous, ces pièces jointes sont sans objet dans le cadre d'une demande d'EP. Dans ces cas, il est possible de mettre un fichier vierge mentionnant « non applicable » en lieu et place de la pièce jointe demandée.

- 5.1.4. Quelle est la procédure de validation (correspondant à l'évaluation de la recevabilité) d'un dossier portant sur un dispositif médical de diagnostic in vitro ?

Le principe général est que le CPP transmet à l'ANSM directement depuis le SIRIPH2G sa validation du dossier, et son éventuelle demande de compléments, dans un délai de 7 jours à compter de la réception du dossier (que cette évaluation soit faite par les responsables administratifs ou par les membres). L'ANSM prend en compte les éléments du CPP et transmet la notification de validation ou la demande de complément au promoteur, copie au CPP, par mail dans un délai de 10 jours à compter de la réception du dossier. Le CPP saisit dans le SIRIPH2G la date de notification de la validation par l'ANSM, qui constitue le J0 (point de départ) pour le délai suivant.

5.1.4.1. Si le CPP et l'ANSM considèrent que le dossier est valide :

Dans ce cas, l'ANSM intégrera l'évaluation du CPP à sa propre évaluation de la complétude et de la qualification de l'EP. Elle notifie ensuite la validation ou non validation du dossier au promoteur dans un délai de 10 jours à compter de la réception du dossier.

Par étape : Le CPP notifie dans le SI RIPH2G, dans un délai de 7 jours à compter de la réception du dossier, son évaluation de la validation du dossier, sans attendre la notification de l'ANSM. Sa notification est envoyée à l'ANSM et non au promoteur. L'ANSM prend en compte l'évaluation de la validation du CPP et l'intègre à sa propre évaluation. Elle notifie au déposant par mail que sa demande est validée le cas échéant, en mettant le CPP en copie. Le CPP saisit ensuite dans le SI RIPH2G la date de notification de la validation envoyée par l'ANSM au promoteur, qui constitue le J0 (point de départ) pour le délai d'évaluation au fond du dossier (*pour plus de détails, vous pouvez vous référer à la question 5.2.1.*).

5.1.4.2. Si le CPP et/ou l'ANSM estime que le dossier n'est pas complet :

Dans ce cas, l'ANSM envoie la demande de complément (éventuellement commune ANSM-CPP) au promoteur dans un délai de 10 jours à compter de la réception du dossier.

Par étape : Le CPP dépose dans le SI RIPH2G, dans un délai de 7 jours à compter de la réception du dossier, sa demande de complément, sans attendre la notification de l'ANSM. Sa demande de complément est envoyée à l'ANSM et non au promoteur. L'ANSM prend en compte l'évaluation de la validation du CPP et l'intègre à sa propre évaluation. Elle transmet au déposant par mail la demande de complément, en mettant le CPP en copie. Le CPP saisit ensuite dans le SI RIPH2G la date de demande de complément envoyée par l'ANSM au promoteur, qui constitue le point de départ pour le délai de réponse du promoteur de 10 jours.

A noter : ce délai de réponse du promoteur de 10 jours peut être augmenté à la demande de l'ANSM sans toutefois pouvoir dépasser un délai de 35 jours. C'est au CPP d'allonger ce délai sur le SI RIPH2G. *Pour plus d'information sur la prolongation de ce délai, vous pouvez vous référer à la question n° 5.1.6.*

Dans l'attente d'Eudamed, le promoteur doit transmettre ses compléments d'information simultanément à l'ANSM et au CPP (*via* le SI RIPH2G), afin que le CPP puisse décider de la validation ou non du dossier. A réception du complément envoyé par le déposant, le CPP a ensuite 3 jours pour évaluer les compléments apportés par le promoteur et transmettre son évaluation à l'ANSM. L'ANSM doit notifier la validation finale au promoteur au plus tard dans un délai de 5 jours à compter de la réception du complément envoyé par le déposant.

La notification de la validation (ou non validation) est envoyée par l'ANSM au promoteur et au CPP par mail. Le CPP saisit ensuite dans le SI RIPH2G la date de notification de la validation envoyée par l'ANSM au promoteur, qui constitue le J0 (point de départ) pour le délai d'évaluation au fond du dossier (*pour plus de détails, vous pouvez vous référer à la question 5.2.1.*)

5.1.5. Pourquoi existe-t-il un décalage dans les délais (7 jours pour le CPP et 10 jours pour l'ANSM) ?

Les CPP envoient leurs remarques concernant la validation à l'ANSM dans le délai de 7 jours à réception du dossier de demande d'EP. L'ANSM a ensuite 3 jours pour intégrer les remarques du CPP dans sa notification au promoteur et respecter le délai total de 10 jours prescrit par l'article 66.3 du RDIV.

5.1.6. Dans le SI RIPH2G, les responsables administratifs de CPP doivent renseigner un délai de réponse pour le promoteur dans la limite duquel le promoteur doit envoyer ses compléments en cas de dossier incomplet. Quel est le délai recommandé par la DGS ? 

Par défaut, le délai de réponse dans la limite duquel le promoteur doit envoyer ses compléments en cas de dossier incomplet est désormais de 35 jours. Les responsables administratifs n'ont donc plus besoin d'actualiser ce délai. Ainsi, celui-ci est toujours supérieur ou égal au délai fixé par l'ANSM dans sa demande de complément (délai qui peut aller jusqu'à 35 jours selon les dispositions du règlement, à savoir 10 jours + 20 jours au titre de l'article 66.3 et ajout de 5 jours au titre de l'article 66.4 du RDIV).

Dans cette situation, le dossier ne deviendra caduc qu'en cas d'absence de réponse du promoteur dans un délai de 35 jours à compter de la réception de la demande de compléments.

5.2. Evaluation d'un dossier d'étude de performances

5.2.1. Quel est le délai imparti pour que le CPP effectue son évaluation d'un dossier d'étude de performances ? 

Le CPP dispose de 45 jours au maximum à compter de la date de validation pour effectuer son évaluation concernant un dossier d'EP (article 66.7.b du RDIV).

Attention : s'il s'agit d'une EP SPAC (suivi des performances après commercialisation), le délai imparti pour le CPP est de 30 jours à compter de la date de recevabilité du dossier (article 70.1 du RDIV).

5.2.2. Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ? 

Le silence gardé par le CPP équivaut à un avis défavorable.

5.2.3. Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le CPP ? 

L'article 74.10 du RDIV renvoie au droit national le soin de définir les procédures de recours.

L'article R.1126-14 du code de la santé publique précise que le promoteur dispose d'un délai d'un mois pour effectuer une demande de second examen de sa demande d'étude de performances dans le SIRIPH2G.

Cette demande doit être validée par le CPP initial afin de confirmer que les conditions nécessaires au recours sont bien remplies par le promoteur. Dès lors que la demande est validée, un nouveau CPP est désigné par tirage au sort. Le nouveau CPP doit analyser le dossier de recours dans les mêmes délais que pour un dossier initial. S'il conclut favorablement, le nouveau CPP sera alors destinataire des modifications substantielles à venir.

Si le promoteur est en dehors des délais pour déposer son recours, le CPP doit déclarer le dossier non recevable. Dans les cas exceptionnels où le CPP n'aurait plus la possibilité de mettre le dossier au statut non recevable, la DGS propose au CPP de faire une demande de compléments en indiquant qu'il demande la transmission par le promoteur de l'avis défavorable de moins d'un mois.

5.2.4. A quoi correspond la mention « délai dépassé » dans le tableau de bord du SI RIPH2G ?

Il s'agit d'une mention ayant pour objet de signaler au CPP qu'il est en retard dans le traitement de ce dossier. L'objectif de cette mention est d'aider les CPP à piloter et prioriser leurs dossiers.

Le délai est indiqué comme étant dépassé dans le SI-RIPH2G à partir du jour suivant l'échéance.

5.2.5. Quelle est la démarche à suivre lorsqu'un promoteur, suite à un avis favorable, demande une prorogation de cet avis ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations d'avis ?

S'agissant des DM et des DMDIV, les règlements européens ne prévoient pas de prorogations d'avis. Ainsi, il n'est pas possible pour un promoteur d'effectuer une demande de prorogation d'avis s'il n'a pas débuté sa recherche.

5.3. Modifications substantielles

5.3.1. Quelle est la procédure de validation (recevabilité) d'une MS portant sur un DMDIV ?

La procédure de validation d'une MS portant sur une EP sur un DMDIV diffère en fonction du type d'EP soumis par le promoteur.

A cet égard il convient de se reporter au tableau « de classification et process d'évaluation des EP » se trouve sur le site de l'ANSM : [Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Demander une auto - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.sante.fr/actualites/dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-demander-une-auto-ansm)

La validation de la demande de MS est réalisée uniquement par le CPP pour les cas 2 et 3 du tableau précité. Pour les EP relevant du cas 5, la validation peut être réalisée soit par le CPP seul, soit par l'ANSM seule, soit de façon coordonnée entre l'ANSM et le CPP, selon que la MS relève du champ d'évaluation du CPP et/ou de l'ANSM. Pour les EP relevant du cas 1, la validation est coordonnée entre le CPP et l'ANSM. Pour rappel, l'article L.1126-1, point II et III du CSP précise les points examinés respectivement par l'ANSM (évaluation scientifique) et par le CPP (évaluation éthique).

Lorsque la MS est de la compétence du seul CPP, il valide la demande et procède à l'examen de la demande de MS. Dans les autres cas, l'examen de la validation de la MS est coordonné par l'ANSM ou effectué uniquement par celle-ci. Dans tous les cas, le CPP peut saisir l'ANSM s'il a un doute sérieux sur la qualification de l'EP, engendré par la MS.

Vous trouverez la procédure détaillée en suivant ce lien : [Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Demander une auto - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.sante.fr/actualites/dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-demander-une-auto-ansm)

5.4. Questions diverses relatives aux études de performances

5.4.1. Questions relatives aux assurances

5.4.1.1. *Pour les études de performances « cas 4 », convient-il, à défaut d'assurance, de fournir une attestation d'assurance responsabilité civile du promoteur ?*

Pour les cas 4, l'assurance n'est pas obligatoire. Aucune obligation supplémentaire n'est demandée mais, si un dommage intervient, il appartiendra au promoteur d'en indemniser les conséquences dommageables sans qu'une assurance ne vienne se substituer à lui (cf. alinéa 3 de l'article L. 1126-8 du CSP). Le RDIV renvoie au droit national des Etats membres le soin de définir les procédures applicables pour indemniser les dommages ayant eu lieu à l'occasion de l'EP (cf. article 65).

5.4.1.2. *Que faire si le promoteur fait faillite après son EP ? L'assurance est-elle toujours valable et, si oui, combien de temps ?*

Même si le promoteur a fait faillite, l'EP est couverte par l'assurance. L'assurance couvre les conséquences dommageables de l'EP y compris si celle-ci est terminée (article L. 1126-8 du CSP).

5.4.2. Questions relatives à l'information et au consentement

5.4.2.1. *L'inclusion d'une personne bénéficiant de l'aide médicale d'Etat dans une EP est-elle possible ?*

L'aide médicale d'Etat (AME) n'étant pas un régime de sécurité sociale, des règles spécifiques s'appliquent afin d'inclure ses personnes dans le cadre d'une étude de performances. Ces règles sont précisées à l'article L. 1126-7 du CSP et rappelées ci-dessous.

Par principe, cette inclusion ne peut être envisagée que pour des EP ne comportant aucun risque ni contrainte et dans lesquelles tous les actes sont réalisés et les produits utilisés de manière habituelle.

Néanmoins, par dérogation le CPP peut autoriser une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale (telle qu'une personne bénéficiant de l'AME) à participer à une EP à l'exception de celle qui ne comporte aucun risque ni contrainte et dans laquelle tous les actes sont réalisés et les produits utilisés de manière habituelle. Une des deux conditions suivantes doit pour cela être respectée :

- L'importance du bénéfice escompté justifie le risque prévisible encouru
- L'EP se justifie au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, le risque prévisible et les contraintes, doivent être minimales.

5.4.2.2. *La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ?*

Le promoteur peut transmettre à un participant un document d'information dans une autre langue que le français sous certaines conditions.

Pour ce faire, il doit transmettre au patient une traduction de la dernière version de la note d'information approuvée par le CPP. Il ne peut s'agir de la note d'information approuvée par un comité d'éthique d'un autre Etat membre. Il doit également informer le CPP de cette situation par le biais d'une notification pour information. Par ailleurs, pour inclure un participant étranger à une activité de recherche tout en garantissant la bonne information et le consentement éclairé de ce dernier, il faudra

que le promoteur traduise la note d'information écrite en français accompagnée d'un certificat de « traduction conforme » par un professionnel reconnu.

5.4.2.3. Les participants aux EP peuvent-ils consentir par voie numérique ?

L'article 59 du RDIV précise que le consentement doit être écrit, daté et signé. En droit, la signature électronique est valable. Des discussions sur les modalités permettant de certifier l'émetteur de la signature et sur le e-consentement sont en cours au niveau européen et au niveau national. Juridiquement rien ne s'oppose au e-consentement.

5.4.2.4. Dans les études de performances effectuées sur des mineurs, le consentement doit-il être signé par les deux représentants légaux ou seulement par l'un d'eux ?

Pour pouvoir réaliser une EP sur un mineur, l'article 61 du RDIV prévoit le recueil du consentement éclairé du représentant légal. Le RDIV renvoie à la législation nationale pour la définition de la notion de représentant légal.

En France, les représentants légaux des mineurs sont définis par le code civil. Dans la majorité des cas, les représentants légaux sont les parents du mineur qui exercent l'autorité parentale ([article 371-1 du code civil](#) et [article 372 du code civil](#)). Dans certains cas, les parents ne disposent pas de l'exercice de l'autorité parentale (notamment si ceux-ci ont été déchus de leur autorité). Dans ce cas, le représentant légal du mineur sera un tuteur ([article 390 du code civil](#)).

En pratique en droit français : Si les représentants légaux sont les parents, ils devront tous les deux consentir à ce que leur enfant soit impliqué dans l'étude de performances. En effet, le consentement des deux parents exerçant l'autorité parentale est requis pour tout acte non usuel sur leur enfant (ce qui est le cas pour la participation à une EP). Ce consentement doit être exprimé par écrit après qu'ils aient dûment été informés et qu'ils aient pris connaissance de la note d'information.

A noter : Cela implique dans les faits que deux espaces de signature soient prévus dans le formulaire de consentement (un pour chaque représentant légal). Pour prendre en considération l'évolution des modes de parentalité, il est conseillé au promoteur de ne pas indiquer « père » et « mère » mais plutôt « représentant légal 1 » et « représentant légal 2 ». Dans le cas d'une situation monoparentale, ce parent sera évidemment, le seul signataire. De la même manière, si le représentant légal du mineur est un tuteur, seul son consentement sera recueilli.

5.5. Questions relatives à l'investigateur

5.5.1. Est-ce une obligation légale de désigner dans tous les cas un investigateur coordonnateur en cas d'étude multicentrique ou est-il possible de ne pas procéder à une telle désignation ?

Oui, un investigateur coordonnateur doit impérativement être désigné, comme cela est prévu à l'annexe XIII du RDIV, Partie A, point 2.3.2 De plus, le protocole d'EP doit préciser son rôle, ses responsabilités et ses qualifications (comme cela est le cas pour les différents types d'investigateurs).

5.5.2. Qui notifie les évènements indésirables graves dans le cadre des EP ? Une personne qualifiée peut-elle effectuer cette notification ?

Quel que soit le type d'EP, les évènements indésirables graves doivent être notifiés par l'investigateur au promoteur qui les notifiera ensuite aux autorités compétentes conformément aux dispositions de l'article 76 du RDIV. Si l'investigateur est une personne qualifiée alors c'est cette personne qualifiée qui doit notifier les évènements indésirables.

Les modalités pratiques de notifications sont détaillées dans l'avis aux promoteurs publié par l'ANSM relatif à la vigilance.

5.5.3. Un docteur junior peut-il être investigateur d'une EP ?

Aux termes de l'article 58.7 du RDIV, « L'investigateur est une personne dont la profession donne droit, dans l'État membre concerné, à intervenir en tant qu'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients ou de la biologie médicale ».

Au sens du droit national, un médecin est, au titre de l'article L. 4111-1 du code de la santé publique, titulaire d'un diplôme mentionné au L. 4131-1, autrement dit du diplôme d'état, complété, du diplôme d'études spécialisées (DES) mentionnant la spécialité dans laquelle il est qualifié.

Le docteur junior est un étudiant de troisième cycle qui a validé la phase 2 de la spécialité suivie, qui a soutenu avec succès sa thèse et qui accomplit la phase 3 de son DES. Il est inscrit sur un tableau spécial établi par l'ordre des médecins (cf. Articles R.6153-1 et R. 6153-1-1 du code de la santé publique). Il exerce des fonctions de prévention, de diagnostic, de soins et, le cas échéant, des actes de biologie médicale ou des missions de pharmacie hospitalière, avec pour objectif de parvenir progressivement à une pratique professionnelle autonome.

Le code de la santé publique prévoit à l'article L. 1126-5 la notion de personne qualifiée. Ainsi, toute personne dont l'expérience est en cohérence avec l'EP peut prétendre être investigateur. « *Les études des performances qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales et qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, ainsi que les études des performances ne comportant aucun risque ni contrainte et dans lesquelles tous les actes sont réalisés et les produits utilisés de manière habituelle, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée* ». Cette compétence est appréciée par un comité de protection des personnes qui s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

Le docteur junior peut donc être investigateur d'une étude des performances dans les conditions prévues à l'article L. 1126-5 du code de la santé publique après accord du comité de protection des personnes.

5.6. Autorisation de lieu

5.6.1. L'étude de performances doit-elle être réalisée dans un lieu bénéficiant d'une autorisation ?

L'article L. 1126-11 du code de la santé publique précise que les « *études de performances ne peuvent*

être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés [...] et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes ».

Dans certains cas, une autorisation du lieu est nécessaire. Il en va ainsi pour les études de performances qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge et qui lui font « encourir des risques et des contraintes non minimales réalisées en dehors des lieux de soins, dans les domiciles des participants à ces investigations cliniques ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces investigations cliniques nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces investigations cliniques sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence ».

5.7. Rapport final

5.7.1. Un CPP est-il en droit de demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ?

Le RDIV (article 73.7) impose au promoteur d'envoyer le rapport final sur l'EP accompagné du résumé des résultats au CPP dans un délai d'un an à compter de la fin de l'EP sur la base de données de l'Union. Ces documents seront transmis dans Eudamed, une fois la plateforme fonctionnelle.

Dans l'attente du déploiement d'Eudamed, il est demandé que le promoteur dépose ces documents dans le SI RIPH2G. De plus, des rappels sont automatiquement envoyés par le SI RIPH2G au promoteur pour qu'il télécharge son rapport dans l'application SI RIPH2G en respectant les délais réglementaires.

Si, malgré cette notification, le promoteur n'a pas envoyé ses résultats ou le résumé de ces résultats au CPP, le CPP est en droit de demander ces documents directement au promoteur, via le SI RIPH2G.

6. Questions relatives aux dossiers mixtes

6.1. Qu'est-ce qu'un dossier mixte ?

Ce type de dossier lié comporte deux parties distinctes :

- L'une concerne un essai clinique de médicament soumis dans le CTIS
- L'autre concerne soit une étude de performance (DMDIV) soit une investigation clinique (DM) soumis dans le SI-RIPH2G.

Un dossier dit mixte est donc constitué :

- Soit d'un dossier médicament + DM,
- Soit d'un dossier médicament + DMDIV

Le déposant (le promoteur ou son représentant) n'est pas nécessairement le même pour la partie DMDIV ou DM et la partie médicament. Toutefois, les deux parties constituant les deux pendants du même dossier, ils sont attribués au même CPP (celui qui aura été tiré au sort lors de la soumission du dossier d'essai clinique dans le CTIS). Aussi pour mieux les identifier, des repères et liens sont disponibles dans le SI-RIPH2G.

6.2. Existe-t-il une indication dans le SIRIPH 2G permettant de savoir que le dossier est mixte ?

Dans le cas d'un dossier mixte médicament/DM, cela n'est pas précisé dans le SIRIPH2G. Les deux dossiers sont disjoints (désolidarisés) au moment de leur soumission et peuvent être déposés de manière asynchrone. En cas de doute, il convient de se référer à la « Cover letter » du dossier CTIS et au « formulaire de demande » du dossier DM déposé dans le SIRIPH-2G (le plus souvent le promoteur y précise la nature du dossier et indique également la référence du dossier lié).

S'il s'agit d'un dossier mixte médicament/DMDIV, cela est précisé dans le SIRIPH2G car ce dernier permet de lier directement un dossier DMDIV avec un dossier CTIS.

6.3. Les dossiers mixtes prennent-ils deux places en séance ?

Une seule place en séance est prise pour l'évaluation par le CPP d'un dossier mixte.

6.4. Le CPP doit-il désigner les mêmes rapporteurs pour l'évaluation d'un dossier mixte ?

La désignation de mêmes rapporteurs ou de rapporteurs différents entre le dossier MED (médicament) et le dossier DM ou DMDIV est à l'appréciation du président selon la complexité du dossier dit mixte.

6.5. Quels sont les délais applicables à l'évaluation des dossiers mixtes ?

Différents délais s'appliquent pour l'évaluation des dossiers mixtes :

- Pour la partie relative au médicament, les délais du règlement européen essais cliniques s'appliquent.
- Pour la partie relative au DM ou au DMDIV, les délais fixés par les règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* s'appliquent.

6.6. La conclusion du CPP dans le cadre d'un dossier mixte doit-elle être identique pour les deux composantes ?

Etant donné qu'il s'agit d'un unique dossier, il est demandé au CPP, d'émettre une **conclusion unique** laquelle devra être déposée :

- Sur le CTIS pour la composante médicament,
- Sur le SIRIPH-2G pour la composante DMDIV ou la composante DM.

L'avis final (avis favorable, avis favorable sous conditions, avis défavorable) devra être **identique** entre les deux composantes du dossier dit mixte (mais les documents-types sont différents selon la composante). Cela est également applicable, dans la mesure du possible, dans le cas d'un dépôt de dossier mixte asynchrone.

Notez qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de modèle de rapport pour l'évaluation de l'investigation clinique DM ou de l'étude de performance DM-DIV à la différence du DAR/FAR pour un essai clinique de médicament.

7. Questions relatives à la réglementation nationale

Cette partie a vocation à répondre aux questions relatives aux dossiers de recherche impliquant la personne humaine donc déposés en application de la loi dite « Jardé ». Ces recherches sont celles qui correspondent :

- A un projet de recherche portant sur le médicament déposé avant le 31 janvier 2023
- A un projet portant sur un DM déposé avant le 26 mai 2021
- A un projet portant sur un DMDIV déposé avant le 26 mai 2022
- A tout projet de recherche réalisé sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales et ne relevant pas de l'un des règlements européens portant sur les essais cliniques de médicament à usage humain, les DM ou les DMDIV.

7.1. Qualification des recherches impliquant la personne humaine

7.1.1. Quelles sont les différentes catégories de recherches impliquant la personne humaine ?

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016, distingue 3 catégories de recherches :

- Les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. On compte parmi ces recherches celles portant sur des produits de santé mentionnés à l'article L. 5311-1 et qui ne relèvent pas des règlements européens relatifs aux essais cliniques de médicaments, aux dispositifs médicaux ou aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Cette catégorie de recherche concerne également certaines recherches ne portant pas sur des produits de santé (par exemple recherches portant sur des denrées alimentaires). Elles correspondent à ce qui était défini antérieurement comme « recherches biomédicales ». Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP).
- Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : Ce sont des recherches à risques et contraintes minimales, qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvements veineux sanguins, imagerie non invasive...). Ainsi, une partie de ces recherches correspond à ce qui était antérieurement désigné comme « recherches visant à évaluer les soins courants ». Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.
- Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : Également désignées par les termes « recherches observationnelles » ou « non interventionnelles », elles entrent nouvellement dans le champ des dispositions législatives et

réglementaires encadrant les recherches. Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Ce peut être par exemple des observations portant sur l'observance des traitements, la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché, les pratiques d'un centre de soins comparé à un autre.

Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.

7.1.2. Les recherches portant sur des données rétrospectives peuvent-elles être considérées comme des RIPH ?

Les recherches portant sur des données rétrospectives (thèses sur dossiers médicaux par exemple) sont exclues de ce cadre car elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données. Elles relèvent du seul avis de la CNIL, qui repose sur un avis préalable du CEREES (comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé).

7.2. Soumission et recevabilité d'une demande d'évaluation d'une recherche impliquant la personne humaine

7.2.1. Quelle est la procédure à suivre pour soumettre une demande d'évaluation d'une recherche impliquant la personne humaine ?

Le promoteur doit déposer son dossier directement sur le SI RIPH2G et son dossier sera évalué conformément aux dispositions de la loi dite « Jardé ».

7.2.2. Quelle est la procédure pour effectuer la recevabilité d'une recherche impliquant la personne humaine ?

Les dispositions de la loi dite « Jardé » s'appliquent.

Dans ce cas, et conformément à l'article R. 1123-23 du CSP :

- La recevabilité est faite par le CPP qui a 10 jours à compter de la réception du dossier pour indiquer au promoteur soit que son dossier est recevable, soit qu'il doit fournir des compléments.
- Si le dossier n'est pas complet, le CPP le notifie au promoteur qui dispose d'un délai de 10 jours pour y répondre à compter de la demande de complément de la part du CPP.
- A réception des éléments, le CPP a 5 jours pour notifier au promoteur que le dossier est recevable ou non. Il n'y a pas de coordination ANSM – CPP pour l'évaluation de la recevabilité des recherches dans le cadre de la loi dite « Jardé ».

7.2.3. Quels sont les documents à soumettre dans le cadre d'une RIPH 3 qui ne porte pas sur un produit de santé ?

L'article L. 1123-7 du code de la santé publique précise qu'en ce qui concerne les recherches non interventionnelles ne portant pas sur un produit de santé, le dossier de demande auprès du CPP doit comprendre :

- « Un document attestant que la recherche est conçue et réalisée conformément aux dispositions législatives et réglementaires du présent titre, selon un modèle type fixé par arrêté du ministre chargé de la santé ;
- Une déclaration attestant la conformité des traitements de données ayant pour finalité la réalisation de la recherche à une méthodologie de référence homologuée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés en application de l'article 73 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés
- Un questionnaire d'autoévaluation défini par arrêté du ministre chargé de la santé ».

7.2.4. Quels sont les documents à soumettre dans le cadre d'une RIPH 3 qui ne comporte que des questionnaires, des observations ou des entretiens ?

Si la recherche porte sur un produit de santé (mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique) et ne comporte que des entretiens et questionnaires, l'article R. 1123-20 du code de la santé publique précise qu'il faut uniquement transmettre au CPP :

- « Un document attestant que la recherche est conçue et réalisée conformément aux dispositions législatives et réglementaires » relatives aux recherches impliquant la personne humaine ;
- « Une déclaration de conformité des questionnaires et entretiens à une méthodologie de référence homologuée par la commission nationale de l'informatique et des libertés conformément à l'article 11 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
- Un résumé du protocole établi selon un format défini par arrêté du ministre chargé de la santé ».

7.3. Evaluation d'une demande de recherche impliquant la personne humaine

7.3.1. Le recours à un pédiatre est-il toujours exigé pour des RIPH incluant des mineurs ?

Depuis le décret du 19 mars 2021, le code de la santé publique n'exige plus de recourir à un expert pédiatre s'il n'en comporte pas parmi ses membres pour une RIPH incluant des mineurs.

Le tirage au sort ne s'effectue que parmi les CPP compétents et disponibles. Il revient donc au CPP de déterminer ses champs de compétence dans le SIRIPH2G aux fins d'optimiser le tirage au sort. Par

conséquent, le tirage au sort attribue préférentiellement un dossier de RIPH incluant des mineurs et nécessitant une compétence pédiatrique aux CPP ayant déclaré cette compétence. Toutefois, si aucune place en séance n'est disponible dans le cadre de la fenêtre de tir du tirage au sort, le dossier est attribué aléatoirement à un autre CPP même s'il ne dispose pas d'un pédiatre parmi ses membres, à charge pour lui de faire éventuellement appel à un expert.

NB : seules les recherches identifiées par le promoteur comme relevant de la pédiatrie orienteront le tirage au sort vers les CPP ayant déclaré cette compétence dans le SI RIPH2G. En effet, ce n'est pas parce qu'une recherche inclut des mineurs qu'elle nécessite obligatoirement une compétence spécifique. Par exemple, une recherche portant sur l'angine des enfants à l'école primaire nécessite l'inclusion de mineurs mais ne suppose pas nécessairement que le CPP ait une compétence pédiatrique pour l'évaluation de cette recherche. Ainsi, des CPP n'ayant pas coché la case pédiatrie pourront recevoir l'examen de ce dossier.

7.3.2. Pour quels types de recherches le recours à un expert ou un spécialiste est-il exigé ?

Le CPP apprécie souverainement pour quelles recherches le recours à un expert ou à un spécialiste est nécessaire. Néanmoins, lorsque la recherche concerne l'assistance médicale à la procréation, le CPP doit obligatoirement s'adjoindre la compétence d'un expert ou d'un spécialiste dans ce domaine d'activité ainsi que celle d'un pédiatre si le comité n'en dispose pas parmi ses membres.

7.3.3. Quelle est la procédure à suivre pour l'évaluation d'un dossier déposé sous la loi dite « Jardé » ? Quels sont les délais à respecter ?

Conformément à l'article R. 1123-23 du CSP, le CPP dispose de 45 jours à compter de la date de recevabilité, pour émettre un avis ou demander des informations complémentaires au promoteur.

Si le CPP estime que le dossier n'est pas complet ou si le CPP a besoin d'informations complémentaires, il peut formuler une demande d'informations complémentaires au promoteur. A noter que le CPP ne peut formuler qu'une seule demande d'informations complémentaires. Dans ce cas, le délai d'évaluation est porté à 60 jours maximum (le délai étant suspendu entre la date de demande d'informations complémentaires et la date de réception de la réponse du promoteur). Les étapes sont les suivantes :

- ❖ Le CPP émet sa demande d'informations complémentaires au plus tard dans un délai de 45 jours à compter de la date de recevabilité du dossier.
- ❖ Le promoteur dispose de 12 jours pour répondre à la demande d'information à compter de la réception de la demande d'informations complémentaires
- ❖ Le CPP dispose ensuite de 15 jours pour étudier les réponses du promoteur et émettre son avis, à compter de la réception de la réponse du promoteur

Si les réponses du promoteur ne sont pas satisfaisantes, le CPP peut formuler une nouvelle demande d'information portant sur les seuls points déjà soulevés (contrairement à ce qu'énonce pour l'instant l'article R. 1123-23 du CSP qui est en cours de modification). Dans ce cas, le délai est porté à 60 jours maximum (le délai étant suspendu dans l'attente de la réponse du promoteur). Les étapes sont les suivantes :

- ❖ Le CPP émet sa demande d'informations complémentaires au plus tard dans un délai de 60 jours à compter de la date de recevabilité du dossier
- ❖ Le promoteur dispose de 12 jours pour répondre à la demande d'information à compter de la réception de la demande d'informations complémentaires

- ❖ Le CPP dispose ensuite du délai restant au sein du délai d'évaluation de 60 jours pour étudier les réponses du promoteur et formuler son avis, à compter de la réception de la réponse du promoteur.

7.3.4. Le silence du comité vaut-il avis favorable ou défavorable ?

Aux termes de l'article R. 1123-23 du CSP, « *le silence gardé par le comité au terme de ce délai vaut rejet de la demande* ». Ainsi, l'absence de réponse du CPP vaut **avis défavorable**.

7.3.5. Les avis des comités de personnes portant sur une recherche impliquant la personne humaine doivent-ils être datés ?

Les avis des CPP portant sur un projet de recherche impliquant la personne humaine doivent être datés et signés, le cas échéant, électroniquement mais seulement si la signature est certifiée. Cela leur confère une force légale.

En pratique : pour une signature électronique, il est conseillé aux CPP d'utiliser l'outil « Yousign » et de ne pas recourir à des captures d'écran de signatures à des fins de « copier-coller ».

Pour le promoteur, la date prise en compte pour faire courir les délais de recours sur le SI RIPH2G est la date de dépôt de l'avis du CPP sur le SI RIPH2G.

7.3.6. Quelle est la conduite à tenir lorsqu'après un avis favorable émis par un CPP, l'ANSM demande une modification du protocole ou si un CPP demande une modification de protocole après l'autorisation de la recherche par l'ANSM ?

Le CPP et/ou l'ANSM peuvent demander au promoteur d'apporter des modifications au protocole de recherche.

Si le CPP est à l'initiative de cette demande, l'ANSM doit être informée des modifications apportées (article L. 1123-7 du CSP).

Si l'ANSM est à l'initiative de cette demande, le CPP doit être informé des modifications apportées (article L. 1121-8 du CSP).

En application de ces articles, dans le cas où après un avis favorable émis par un CPP, l'ANSM demande une modification du protocole :

- Si la ou les modifications impacte(nt) un ou plusieurs documents autres que le protocole à destination d'une personne participant à une recherche (par exemple la note d'information, ou l'affiche de recrutement), une demande de modification substantielle (MS) doit être soumise pour avis au CPP.
- Si les modifications n'impactent aucun document autres que le protocole à destination d'une personne participant à une recherche, une notification pour information du CPP est suffisante.

7.3.7. A quoi correspond la mention « délai dépassé » dans le tableau de bord du SI RIPH2G ?

Il s'agit d'une mention pour attirer l'attention des CPP et les aider à piloter et prioriser leurs dossiers.

Le délai est indiqué comme étant dépassé dans le SI-RIPH2G à partir du jour suivant l'échéance.

7.3.8. Le promoteur peut-il s'accorder avec le CPP pour obtenir une prolongation d'un délai ?

Non, il n'est pas possible de déroger aux délais réglementaires, même avec l'accord du CPP.

Nous attirons votre attention sur le fait qu'un CPP accordant un délai supplémentaire à un promoteur s'expose à un risque de contentieux de la part des autres promoteurs.

7.3.9. Quelle est la procédure à suivre en cas de requalification pour une recherche soumise dans le cadre des dispositions de la loi dite « Jardé » ?

Si la requalification est faite au moment de la recevabilité, nous recommandons au CPP de mettre le dossier au statut incomplet en demandant au promoteur de déposer les pièces jointes supplémentaires liées à la requalification (quitte à les déposer en tant que pièces jointes complémentaires si elles n'apparaissent pas dans la liste des pièces jointes obligatoires).

Si le dossier a déjà été déclaré recevable, le CPP a deux solutions :

- De préférence, voir avec le promoteur s'il accepte d'abandonner le dossier en cours et de le redéposer ;
- Soit demander les pièces jointes complémentaires dans le cadre des questions post séance (sous réserve de son appréciation au cas par cas de la faisabilité de commencer l'évaluation sur un dossier incomplet).

7.3.10. Comment le promoteur peut-il demander la prorogation de son avis favorable ? Un promoteur peut-il demander plusieurs prorogations d'avis ?

L'article R. 1123-26 du CSP dispose que « *Si, dans le délai de deux ans suivant l'avis du comité de protection des personnes, la recherche impliquant la personne humaine 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 pour une durée de deux ans* ».

Cet avis peut être prorogé plusieurs fois, si les conditions de l'article susvisé sont respectées.

7.4. Recours suite à un avis défavorable

7.4.1. Le promoteur peut-il effectuer des modifications de son projet de recherche en vue du recours ?

Le promoteur peut transmettre, dans le cadre de sa demande de recours, le dossier initial en prenant en compte les commentaires du premier CPP. Il peut également transmettre tout document susceptible de répondre aux objections motivées du premier CPP.

Le second CPP se prononce alors au regard de l'ensemble de ces éléments.

7.4.2. Lorsqu'un promoteur fait une demande de second examen en dehors des délais réglementaires, que doit faire le CPP ?

L'article R. 1123-25 du CSP prévoit que les promoteurs disposent d'un mois à compter de la notification de l'avis défavorable pour faire une demande de second examen, via le SI RIPH2G. Son dossier sera attribué à un autre CPP pour examen, selon la procédure d'examen classique. Le promoteur doit en informer l'ANSM.

Une telle demande de second examen ne peut être faite qu'une seule fois.

Si le promoteur ne dépose pas sa demande de recours dans le délai d'un mois, le CPP doit déclarer le dossier non recevable. Dans les cas particuliers exceptionnels où le CPP n'aurait plus la possibilité de mettre le dossier au statut non recevable, la DGS propose au CPP de faire une demande de compléments en indiquant qu'il demande un avis défavorable daté de moins d'un mois.

7.5. Comité restreint pour l'évaluation de certaines demandes

7.5.1. Qu'est-ce qu'un comité restreint ?

Cette procédure allégée, encadrée par l'article R. 1123-23 (II) du CSP ne concerne que les recherches mentionnées au 2° et au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP ainsi que les modifications substantielles.

Dans les cas susvisés, les demandes sont examinées par un comité restreint composé de deux représentants de chacun des collèges 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 rend son avis sur rapport d'un des membres désignés par le président à la majorité simple des membres dans un délai de 45 jours. Le président peut désigner un deuxième membre rapporteur.

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

7.6. Modifications substantielles (MS)

7.6.1. Comment sont traitées les MS portant sur les changements de sites d'investigations et ou d'investigateurs principaux ?

Ce type de MS peut faire l'objet d'une évaluation allégée. *Pour plus de détails sur la procédure allégée, vous pouvez vous référer à la question n° 7.5.1.* Cependant, pour ce type de MS, le président du CPP émet l'avis au nom du comité sur proposition d'un seul rapporteur (article R. 1123-23, III du CSP). En pratique cette MS peut être traitée « hors séance ».

7.6.2. Comment doit être présenté le tableau récapitulatif des changements apportés par une modification substantielle sur le SI RIPH2G pour un dossier soumis dans le cadre des dispositions de la loi dite « Jardé » ? Le promoteur peut-il envoyer un document en format modification apparente en lieu et place de ce tableau ?

Le tableau ci-dessous est le document qui fait foi pour l'examen du rapporteur. Ce n'est pas de la responsabilité des CPP mais bien de celle du promoteur de vérifier que toutes les modifications mentionnées dans le tableau ont bien été faites et reportées dans tous les documents.

Le tableau doit être exhaustif et doit porter sur toutes les modifications du projet de recherche (il ne s'agit pas de mentionner dans le tableau une ligne par modification dans un document mais une ligne par modification du projet de recherche, qui peut ensuite avoir plusieurs impacts dans les documents synthétisés en colonne 3) soumises dans les documents fournis dans le dossier de modification substantielle, y compris les modifications non substantielles. Le promoteur peut choisir de soumettre séparément les modifications substantielles et les modifications non substantielles.

Ainsi, si le promoteur considère que son dossier comporte également des modifications non substantielles :

- Soit il prévoit une soumission séparée en "notification" ;
- Soit il soumet les modifications non substantielles dans le même dossier que la demande d'évaluation de modifications substantielles, et dans ce cas il décrit explicitement les modifications non substantielles et les justifie dans le tableau récapitulatif.

Le format du tableau des modifications portant sur un dossier relevant de la loi dite « Jardé » à respecter par le promoteur est celui d'un tableau en 3 colonnes :

- Colonne 1 : justification/motif de ce changement (en français)
- Colonne 2 : nature du changement (en français)
- Colonne 3 : liste des documents modifiés avec les passages impactés dans chaque document.
A noter que lorsqu'un renvoi est réalisé sur les pages d'un document, il doit concerner le document en suivi des modifications.

Exemple :

Colonne 1 : motif de la modification	Colonne 2 : nature du changement	Colonne 3 : documents impactés (modifiés ou ajoutés)
Recrutement trop lent par rapport aux prévisions	Prolongation de la période d'inclusion	Protocole page x paragraphe y « calendrier de l'étude »
		Assurance
	Changeement de critères d'inclusion	NI « recherche principale » paragraphe « durée de l'étude » Protocole page w paragraphe z « critères d'inclusion »

Si la modification substantielle implique des modifications dans les documents, le promoteur doit transmettre également, en plus du tableau, les documents impactés en version « suivi des modifications » et en version finale consolidée.

7.6.3. Quelle procédure doit suivre le promoteur quand la modification substantielle concerne un document inclus dans un regroupement de fichiers déposés dans le SI RIPH2G et concernant une recherche relevant des dispositions de la loi dite « Jardé » ?

Les regroupements doivent comprendre un sommaire listant les pièces regroupées. Ce sommaire devra suivre l'ordre de présentation des pièces. La version et la date du regroupement seulement seront pris en compte dans l'avis.

- ❖ **Si le promoteur souhaite ajouter un document à un regroupement** (par exemple, le promoteur souhaite ajouter un investigateur, donc un CV, et le dossier initial contient déjà 50 CV d'investigateurs dans la catégorie CVI) : le promoteur soumet uniquement le nouveau document.
- ❖ **Si le promoteur souhaite modifier un document inclus dans un regroupement** (par exemple, le promoteur souhaite remplacer un investigateur par un autre investigateur) : le promoteur

soumet tout le regroupement. Il doit également veiller à modifier le sommaire en modifications apparentes de manière à pouvoir identifier le changement qui a été apporté au regroupement, ainsi qu'en version consolidée.

7.7. Questions diverses

7.7.1. La constitution d'un registre portant sur des données du dossier médical relève-t-elle de la compétence des comités de protection des personnes ?

Dans la plupart des cas non. La constitution de registre portant sur des données du dossier médical déjà collectées ou qui seront collectées « en routine dans le cadre du soin » ne relève pas de la compétence des CPP (que l'étude soit prospective ou rétrospective). Les CPP ne sont compétents que pour la constitution de registres dans lesquels des données supplémentaires, non collectées dans le cadre habituel du soin, sont recueillies lorsque la recherche vise au développement des connaissances biologiques ou médicales.

En pratique : Il s'agit dans ce cas d'une recherche portant sur des données, qualifiée de recherche n'impliquant pas la personne humaine. Les CPP ne sont pas compétents pour traiter de telles demandes. En l'absence de conformité du traitement à une méthodologie de référence de la CNIL (MR-004), une demande d'autorisation devra être déposée auprès de la Plateforme des données de santé qui adressera le dossier au Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CESREES) pour avis avant transmission du dossier à la CNIL

(<https://www.cnil.fr/fr/traitements-de-donnees-de-sante-comment-faire-la-distinction-entre-un-entrepot-et-une-recherche-et>).

7.7.2. L'inclusion d'une personne bénéficiant de l'aide médicale d'Etat dans une RIPH est-elle possible ?

L'aide médicale d'Etat (AME) n'étant pas un régime de sécurité sociale, des règles spécifiques s'appliquent afin d'inclure ses personnes dans le cadre d'une RIPH. Ces règles sont précisées à l'article L. 1121-8-1 du code de la santé publique et sont rappelées ci-dessous.

Par principe, cette inclusion ne peut être envisagée que pour des recherches non interventionnelles. Néanmoins, par dérogation, le CPP peut autoriser une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale (telle qu'une personne bénéficiant de l'AME) à participer à une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP. Une des deux conditions suivantes doit pour cela être respectée :

- L'importance du bénéfice escompté justifie le risque prévisible encouru
- Cette recherche se justifie au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, le risque prévisible et les contraintes, doivent être minimales.

7.7.3. La note d'information peut-elle être rédigée dans une autre langue que le français ?

Le promoteur peut transmettre à un participant un document d'information dans une autre langue que le français sous certaines conditions.

Pour ce faire, il doit transmettre au patient une traduction de la dernière version de la note d'information approuvée par le CPP. Il ne peut s'agir de la note d'information approuvée par un comité d'éthique d'un autre Etat membre. Il doit également informer le CPP de cette situation par le biais d'une notification pour information.

Par ailleurs, pour inclure un participant étranger à une activité de recherche tout en garantissant la bonne information et le consentement éclairé de ce dernier, il faudra que le promoteur traduise la note d'information écrite en français accompagnée d'un certificat de « traduction conforme » par un professionnel reconnu.

7.7.4. Est-il possible de ne recueillir que le consentement d'un seul titulaire de l'autorité parentale pour une RIPH incluant des mineurs ?

Par principe, le consentement des deux titulaires de l'autorité parentale est exigé pour l'ensemble des RIPH. Néanmoins, une exception a été prévue par le législateur au II de l'article L. 1122-2 du CSP. Le consentement d'un seul des titulaires de l'autorité parentale peut être recherché sous réserve du respect de trois conditions cumulatives :

- La recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales. Cela concerne les recherches mentionnées au 2° et au 3° de l'article L. 1121-1 ;
- Le mineur ne se prête pas à la recherche à titre de volontaire sain ;
- L'autre titulaire de l'autorité parentale ne peut pas donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

Dans cette hypothèse, le traitement n'est pas conforme à une méthodologie de référence et une demande d'autorisation doit être déposée auprès de la CNIL.

7.7.5. La survenue d'une grossesse à l'occasion d'une recherche doit-elle être considérée comme un évènement indésirable ? Le promoteur doit-il être tenu informé ?

Non. La survenue en cours de recherche d'une grossesse n'est pas un évènement indésirable, tel que défini à l'article R.1123-46 du CSP.

Néanmoins, si le protocole le prévoit, le promoteur doit être informé sans délai de la survenue d'une grossesse.

7.7.6. Une autorisation de lieu est-elle nécessaire pour réaliser une recherche impliquant la personne humaine ?

L'article L. 1121-13 du code de la santé publique précise qu'une recherche impliquant la personne humaine doit être réalisée dans « un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes ».

Cela implique, pour certaines recherches, d'obtenir une autorisation du lieu sur lequel le promoteur entend effectuer sa recherche. Il en va ainsi lorsqu'il s'agit :

- « de recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence » :
- D'une recherche de première administration à l'homme ;

7.7.7. Les domiciles des patients peuvent-ils être considérés comme des lieux de soins mentionnés à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique et doivent-ils faire l'objet d'une autorisation de lieux lorsqu'une recherche doit y être réalisée ?

Oui, les domiciles des patients peuvent être considérés comme étant des lieux de soins. Ces lieux ne sont pas soumis à une autorisation de lieu lorsque les actes qui y sont réalisés sont des actes qui le sont usuellement dans le cadre du soin (*ie* les actes réalisés au domicile pour les besoins de la recherche sont des actes usuellement réalisés au domicile des patients). Pour les autres actes, une autorisation de lieu est nécessaire.

7.7.8. Que signifie "modifications du dossier intervenues en cours d'instruction" ?

La notion d'identification des modifications intervenues en cours d'instruction renvoie à la possibilité qu'a le promoteur de modifier le contenu du dossier après son dépôt initial sur le SI RIPH2G, soit de sa propre initiative avec l'accord du CPP, soit dans le cadre d'une demande de modification réalisée par le CPP avant qu'il ne rende son avis définitif. Dans ce cas, l'avis du CPP doit préciser les éléments permettant d'identifier ces modifications.

7.7.9. Quand faut-il inscrire un participant à une recherche sur le Fichier des Volontaires Sains (fichier VRB) ? Le cas échéant, y a-t-il un montant "minimal" pour prévoir une inscription au VRB ? 

Les participants « volontaires sains » à des recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 et portant sur un produit de santé du CSP doivent obligatoirement être inscrits dans le fichier VRB (article L. 1121-16 du CSP).

Le CPP peut exiger une inscription au fichier VRB des participants percevant de la part du promoteur une indemnité en compensation des contraintes subies pour l'application du 1^{er} alinéa de l'article L. 1121-11 du CSP, des participants concernés par une période d'exclusion au cours de laquelle ils ne peuvent participer à une autre recherche pour l'application de l'article L. 1121-12 du CSP, ainsi que des participants à des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP, « *compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche* » (article L. 1121-16 du CSP).

En ce qui concerne l'indemnité en compensation des contraintes subies, il n'y a pas de montant minimal prévu par la loi. En revanche, l'arrêté du 15 février 2023 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches fixe un montant maximal annuel de 6000 euros.

7.7.10. Un CPP est-il en droit de demander le résumé du rapport final pour archiver le dossier ?

L'article R. 1123-67 du CSP impose au promoteur de transmettre au CPP et à l'ANSM 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 promoteur dépose ces documents dans le SI RIPH2G. Des rappels sont automatiquement envoyés par le SI RIPH2G au promoteur pour qu'il télécharge son rapport dans l'application SI RIPH2G dans les délais réglementaires.

Si, malgré cette notification, le promoteur n'a pas envoyé ses résultats ou le résumé de ces résultats au CPP, le CPP est en mesure de demander ces documents directement au promoteur, via le SI RIPH2G

7.7.11. Un docteur junior peut-il être investigateur d'une recherche impliquant la personne humaine ?

Au sens du droit national, un médecin est, au titre de l'article L. 4111-1 du code de la santé publique, titulaire d'un diplôme mentionné au L. 4131-1, autrement dit du diplôme d'état, complété, du diplôme d'études spécialisées (DES) mentionnant la spécialité dans laquelle il est qualifié.

Le docteur junior est un étudiant de troisième cycle qui a validé la phase 2 de la spécialité suivie, qui a soutenu avec succès sa thèse et qui accomplit la phase 3 de son DES. Il est inscrit sur un tableau spécial établi par l'ordre des médecins (cf. Articles R.6153-1 et R. 6153-1-1 du code de la santé publique). Il exerce des fonctions de prévention, de diagnostic, de soins et, le cas échéant, des actes de biologie médicale ou des missions de pharmacie hospitalière, avec pour objectif de parvenir progressivement à une pratique professionnelle autonome.

Le code de la santé publique introduit à l'article L. 1121-3 la notion de personne qualifiée. Ainsi, toute personne dont l'expérience est en cohérence avec la recherche peut prétendre être investigateur. Cette compétence est appréciée par un comité de protection des personnes qui s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

Ainsi, un docteur junior peut être investigateur d'une RIPH dans les conditions prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique après accord du comité de protection des personnes.

8. Echantillons biologiques

8.1. Recueil d'échantillons biologiques

8.1.1. La modification par arrêté des volumes sanguins a-t-elle un impact sur la qualification de la RIPH ?

Deux arrêtés du 17 février 2021 ont modifié les dispositions des arrêtés du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2 et 3 de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

- Pour les recherches soumises à partir de la publication des arrêtés du 17 février 2021 : les nouvelles dispositions sont applicables.
- Pour les recherches soumises avant la publication des arrêtés du 17 février 2021 : elles restent soumises au régime juridique qui leur était applicable lors de leur mise en œuvre et, s'il n'y a pas de modification des volumes de prélèvement sanguin prévu par le protocole, il ne faut pas réaliser de demandes de modifications substantielles. Néanmoins, si le promoteur souhaite modifier les volumes de prélèvement sanguin, alors ces arrêtés sont applicables et, le cas échéant, peuvent conduire à une requalification de la recherche. Il conviendra alors de demander les autorisations nécessaires et d'effectuer les démarches administratives nécessaires et correspondantes à la nouvelle catégorie de la recherche (par exemple, souscription d'assurance...).

8.2. Collection d'échantillons biologiques

8.2.1. Dans quelle situation la création d'une collection d'échantillon biologique nécessite-t-elle un avis de CPP ?

Le CPP ne se prononce sur la constitution des collections d'échantillon biologique que si cette collection est constituée à l'occasion d'une recherche impliquant la personne humaine, d'un essai clinique de médicaments, d'une investigation clinique ou d'une étude de performances. La constitution de la collection est alors un élément de la recherche et est évaluée à ce titre par le CPP.

A noter : dans la mesure où il s'agit d'un prélèvement biologique, un consentement écrit est indispensable. Cela est obligatoire depuis l'adoption de la loi de bioéthique du 2 août 2021 ([article L. 1211-2 du CSP](#)). Cela signifie en pratique qu'il faudra prévoir, en plus du consentement pour participer à la recherche, un consentement spécifique pour la collecte de l'échantillon biologique et ce, même s'il s'agit d'une recherche mentionnée au 3^e de l'article L. 1121-1 du CSP.

8.2.2. Le responsable d'une collection d'échantillons biologiques peut-il déroger à l'obligation d'information des personnes dans le cadre d'un changement de finalité d'une collection déjà constituée ? Le cas échéant, quelle est la démarche à suivre ?

Le responsable d'une collection d'échantillons biologiques peut, lorsqu'il souhaite en modifier la finalité, vouloir aussi déroger à l'obligation d'information des personnes de ce changement de finalité. C'est au CPP de valider la demande de dérogation à l'obligation d'information (article L. 1211-2 du CSP). Le promoteur doit alors fournir des éléments de justification permettant de justifier cette demande.

Pour plus de détails quant au traitement par le CPP d'une telle demande de dérogation à l'obligation d'information, vous pouvez vous référer à la question 8.2.3.

En l'absence de conformité du traitement à une méthodologie de référence, une demande d'autorisation devra être déposée auprès de la CNIL.

A noter : cette dérogation à l'obligation d'information n'est pas possible dans le cas des tissus germinaux et des cellules germinales selon l'article L. 1211-2 du CSP.

8.2.3. Comment le CPP doit-il traiter une demande de dérogation à l'obligation d'information portant sur la réutilisation de données collectées au cours d'une recherche antérieure ?

Un CPP peut en effet être sollicité lorsque le promoteur souhaite réutiliser des échantillons biologiques collectés au cours d'une recherche dans une finalité différente de celle pour laquelle ils ont été collectés et pour laquelle le participant a donné son consentement ou ne s'est pas opposé. Si le principe consiste bien pour le promoteur à retrouver le participant pour l'informer de cette nouvelle possibilité et lui permettre de s'y opposer, certaines situations ne le permettent pas (notamment lorsque le participant est décédé, que la recherche a été effectuée il y a de très nombreuses années et qu'on ne parvient pas à recontacter le participant, etc.). Dans ce cas, il est possible pour le promoteur de demander une dérogation à l'obligation d'information, laquelle sera accordée ou non par le CPP (article L. 1211-2 du code de la santé publique).

La demande de dérogation à l'obligation d'information doit être justifiée par le promoteur. Celui-ci devra ainsi expliquer la raison pour laquelle il ne lui est pas possible de recontacter les participants. Il devra à cette fin donner un certain nombre d'éléments justifiant des démarches préalablement effectuées pour retrouver certains participants (nombre de participants retrouvés qui bénéficieront de l'information ; nombre de participants perdus de vue par exemple).

En l'absence de conformité du traitement à une méthodologie de référence, une demande d'autorisation devra être déposée auprès de la CNIL.

9. Questions transversales relatives à la protection des données à caractère personnel (RGPD)

9.1. Principes généraux relatifs à la protection des données à l'occasion d'une recherche clinique

9.1.1. Quelle est l'autorité française chargée de veiller à l'application de la réglementation relative à la protection des données à caractère personnel ? Son autorisation est-elle nécessaire pour que le promoteur puisse traiter des données récoltées au cours d'une recherche ?

En France, la CNIL est l'autorité compétente pour apprécier la conformité du traitement de données à caractère personnel au regard du RGPD et de la loi informatique et libertés. C'est auprès de la CNIL que les participants à une recherche peuvent faire usage de leur droit d'introduire une réclamation s'ils estiment que leur droit à la protection des données n'a pas été respecté¹.

La loi Informatique et Libertés maintient un régime de formalités préalables pour les recherches dans le domaine de la santé. Dans le but de faciliter les démarches des promoteurs et le principe porté par

¹ Article 13. 2.d) du RGPD.

le RGPD, de responsabilisation des acteurs, des référentiels ont été adoptés par la CNIL. Les méthodologies de référence (MR) constituent donc des formalités, qui se substituent à l'autorisation de la CNIL, dès lors que le traitement est conforme en tous points.

Lorsqu'un traitement n'est pas conforme à une méthodologie de référence, la demande d'autorisation ne peut être déposée auprès de la CNIL qu'après avis du CPP. Les informations à fournir et les critères d'octroi d'une telle autorisation sont regroupés dans une [fiche](#) disponible sur le site web de la CNIL.

Tel est le cas notamment des recherches nécessitant :

- des inclusions de patients en urgence vitale immédiate ;
- des inclusions de mineurs sans information des deux titulaires de l'exercice de l'autorité parentale ;
- un suivi centralisé par un centre coordonnateur ;
- un appariement des données cliniques avec les données du Système national des données de santé (SNDS).

Une concertation a été lancée par la CNIL sur son site web afin de proposer une mise à jour des méthodologies de référence relatives aux recherches impliquant la personne humaine afin notamment de prendre en compte les dernières évolutions législatives et réglementaires mais également l'essor des essais dématérialisés et décentralisés. En effet, cet essor peut induire la mise en œuvre de traitements non conformes aux MR dès lors, par exemple, que le prestataire (sous-traitant) chargé de recueillir le consentement à distance des patients, est amené à traiter à la fois des données de santé et des données identifiantes.

9.1.2. Quelles informations doivent obligatoirement être indiquées au participant d'une recherche selon le RGPD² ?

Le règlement général sur la protection des données (RGPD) impose une information concise, transparente, compréhensible et aisément accessible des personnes concernées par la collecte de leurs données à caractère personnel. Cette obligation de transparence est définie aux articles 12, 13 et 14 du RGPD.

La liste des informations devant être portée à la connaissance d'un participant à une recherche figure à l'article 13 du RGPD. Le contenu des notes d'information doit être adapté pour chaque recherche et en fonction de la capacité de compréhension du participant.

Ces informations concernent :

- l'identité et les coordonnées du responsable de traitement (le promoteur) et de son représentant dans l'Union européenne ;
- les coordonnées du délégué à la protection des données (DPD ou DPO) du responsable de traitement ;
- les finalités du traitement auxquelles sont destinées les données à caractère personnel (en d'autres termes, le ou les objectifs de la recherche) ainsi que la base juridique de traitement ; il s'agit ici de préciser dans quel but les données sont traitées et quel fondement juridique permet de légitimer ce traitement. A noter qu'en cas de recherche à promotion industrielle

² Règlement (UE) n°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

dont la base juridique est l'intérêt légitime du responsable de traitement, le promoteur doit expliciter quels sont les intérêts légitimes qu'il poursuit ;

- les destinataires ou les catégories de destinataires des données à caractère personnel ainsi que les catégories de données qui seront traitées (données sensibles, directement identifiantes ou non, etc.) ;
- le cas échéant, l'intention du promoteur de transférer les données vers un pays tiers. Dans ce cas, le promoteur doit mentionner le ou les pays concernés, s'ils bénéficient d'une décision d'adéquation ou si, au contraire, des garanties appropriées sont mises en œuvre et lesquelles. Enfin, les moyens d'obtenir une copie des données transférées et l'endroit où elles sont mises à disposition doivent être renseignés ;
- la durée de conservation des données en base active et en archivage. Sur ce point, il est recommandé d'exprimer des durées exprimées en années ou, à défaut, de mentionner les critères utilisés pour déterminer cette durée ;
- l'existence du droit pour le participant d'accéder aux données et d'exercer son droit d'opposition. Le cas échéant, le droit pour le participant de demander la rectification, l'effacement des données ou leur limitation, ainsi que, lorsque la base légale du traitement est le consentement, le droit à la portabilité ;
- le cas échéant, lorsque la base juridique du traitement est le consentement du participant, le promoteur doit préciser l'existence du droit de retirer son consentement au traitement des données à caractère personnel ; attention : cela est différent du retrait du consentement de la personne à la recherche. Le promoteur doit également préciser que cela n'impacte pas la possibilité dont il dispose de traiter les données collectées avant le retrait de son consentement ;
- le droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL ;
- le promoteur doit préciser si certaines obligations légales lui imposent de traiter des données à caractère personnel ;
- le cas échéant, le promoteur doit préciser s'il existe une prise de décision automatisée.

Attention : lors de la collecte des données, celles-ci sont la plupart du temps pseudonymisées (sans mention des noms et prénoms et associées à un numéro d'inclusion) et non anonymisées. Ces termes ne sont pas synonymes.

9.1.3. Comment les participants peuvent-ils exercer leurs droits ?

Le responsable de traitement doit garantir aux personnes dont les données sont traitées la possibilité d'exercer l'ensemble des droits prévus par le RGPD (droit d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, de limitation, éventuellement droit de portabilité). Pour cela, la note d'information décrit les modalités d'exercice de [ces droits](#), notamment la fonction ou le service auprès duquel ils s'exercent. Le médecin investigateur, directement en lien avec les participants, peut ici jouer un rôle essentiel d'intermédiaire dans l'exercice des droits des patients, dont il connaît l'identité.

9.1.4. Quelle base légale du RGPD faut-il choisir pour légitimer un traitement de données à caractère personnel ? Quelles sont les bases juridiques recommandées ?

Pour pouvoir être mis en œuvre, tout traitement de données doit se fonder sur l'une des bases légales prévues par le RGPD. Le consentement³ est l'un des motifs permettant le traitement de ces données. Attention, il convient de bien différencier le consentement permettant le traitement des données du

³ Qui constitue l'une des bases légales possibles en matière de recherche, mais qui n'est pas celle à privilégier.

consentement à la participation du volontaire à la recherche qui est prévu dans le code de la santé publique.

En déterminant la base légale au traitement des données, le promoteur justifie juridiquement le traitement des données à caractère personnel. Il s'agit du fondement lui permettant de collecter et d'utiliser les données recueillies au cours d'une recherche.

Le promoteur (qui est le responsable de traitement) doit déterminer la base légale appropriée pour justifier le traitement de données personnelles dans le cadre de la recherche. La base légale est différente pour chaque recherche menée. Celle-ci dépend souvent de la qualité du promoteur (recherche à promotion académique ou industrielle).

Les autorités européennes (CEPD) et la CNIL ont émis des recommandations afin d'aider les promoteurs à déterminer la base légale adéquate permettant le traitement des données dans le cas particulier des recherches réalisées sur les personnes.

L'article 6 du RGPD liste les bases légales applicables à tout traitement de données. Dans le cadre d'une recherche, le traitement des données peut avoir pour fondement :

- soit l'exécution d'une mission d'intérêt public. Cette base légale est celle qui est recommandée pour un organisme investi d'une mission de service public ;
- soit les intérêts légitimes poursuivis par le promoteur. Cette base légale est recommandée pour un promoteur industriel ;
- soit le consentement de la personne participant à la recherche. Cette base légale peut être choisie à la fois par un promoteur académique et par un promoteur industriel. Néanmoins, elle n'est pas recommandée (interrogations sur la liberté du consentement, dans la mesure où la participation à la recherche implique nécessairement le traitement des données du patient, risque de confusion avec le consentement à la participation de la personne à la recherche, au consentement aux interventions réalisées dans le cadre de la recherche, conséquences en cas de retrait du consentement, etc.).
- soit le respect d'une obligation légale. Ainsi, lorsque le traitement est nécessaire au respect d'une obligation légale à laquelle le responsable de traitement est soumis, ce dernier peut se servir de cette obligation comme fondement au traitement des données opérées dans le cadre de sa recherche. C'est le cas par exemple en matière de notification de sécurité au cours d'une recherche ou en ce qui concerne la conservation des données et leur archivage (dont la durée est réglementée).

Dans la mesure où les données de santé sont des données sensibles, elles ne peuvent être traitées librement. Le promoteur d'une recherche doit donc également déterminer une exception pour le traitement de ces données spécifiques sur le fondement de l'article 9 du RGPD.

C'est l'exception prévue à l'article 9.2.j) du RGPD qui est la plus fréquemment mobilisée puisqu'elle permet le traitement de données de santé à des fins de recherches scientifiques.

9.1.5. Comment est contrôlé le respect par le promoteur des obligations issues du droit à la protection des données à caractère personnel ?

Le promoteur doit s'assurer que les données des participants et des professionnels intervenant dans la recherche seront traitées conformément aux dispositions du RGPD⁴ et de la loi informatique et libertés⁵.

Une première vérification s'effectue en amont de la mise en œuvre de la recherche. Avant de soumettre son projet de recherche au comité de protection des personnes, le promoteur doit documenter la conformité du traitement envisagé par rapport au RGPD et à la loi informatique et libertés. C'est souvent à cette occasion qu'il détermine si son traitement est conforme à une méthodologie de référence homologuée par la CNIL ou s'il sera nécessaire de déposer une demande d'autorisation auprès de la CNIL.

Selon les cas, le CPP, saisi de la demande, s'assure que le promoteur a bien réalisé une déclaration de conformité à la méthodologie de référence applicable au projet de recherche. En l'absence de conformité à ce référentiel, il l'informe, si cela n'est pas mentionné dans le dossier, de la nécessité de demander une autorisation à la CNIL.

Il vérifie également que l'ensemble des informations listées à l'article 13 du RGPD figurent dans la note d'information et sont adaptées à la situation et à la capacité de compréhension du participant. Pour ce faire, chaque CPP comprend en son sein un membre qualifié en matière de protection des données à caractère personnel⁶.

Lorsque le traitement est conforme à une méthodologie de référence, le responsable de traitement doit documenter en interne la conformité de son traitement ainsi que les mesures prises pour assurer leur sécurité (registre des traitements, analyse d'impact relative à la protection des données, etc.)

Lorsqu'une demande d'autorisation est déposée auprès de la CNIL, elle vérifie également que le traitement est conforme au RGPD et à la loi informatique et libertés⁷. Dans le cadre de l'instruction du dossier, il arrive que la CNIL demande au promoteur de compléter la note d'information afin qu'elle soit mise en conformité avec la réglementation (rajout de l'une des mentions prévues par le RGPD, d'une case à cocher pour recueillir un consentement spécifique en vue de la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques prévu dans le protocole soumis au CPP, etc.).

Un contrôle peut être effectué au cours de la recherche ou après la réalisation de celle-ci à l'initiative de la CNIL ou, suite à une plainte déposée par un participant. En cas de manquements constatés, la CNIL peut décider de mettre en demeure le promoteur de se mettre en conformité ou de le sanctionner. Pour en savoir plus, voir la [fiche](#) publiée sur le site web de la CNIL.

9.2. Questions relatives au délégué à la protection des données (DPD ou DPO)

9.2.1. Le délégué à la protection des données (DPD ou DPO) doit-il être obligatoirement francophone ?

⁴ Règlement (UE) n°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.

⁵ Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

⁶ Article R. 1123-4 du code de la santé publique.

⁷ <https://www.cnil.fr/fr/demande-dautorisation-dune-recherche-en-sante-les-informations-fournir-et-les-criteres-doctroi>

Le délégué à la protection des données (DPD ou DPO) doit être capable de communiquer en français dans la mesure où le participant doit pouvoir le contacter. Pour en savoir plus, voir le [guide](#) publié par la CNIL.

9.2.2. Un délégué à la protection des données (DPD ou DPO) peut-il se situer dans un pays autre que la France ?

Un délégué à la protection des données (DPD ou DPO) est le chef d'orchestre de la conformité en matière de protection des données au sein de son organisme. Il peut être localisé en dehors de la France. Pour en savoir plus, voir le [guide](#) publié par la CNIL.

Toutefois, il est **recommandé** que le DPO se situe dans un pays de l'Union européenne.

Si le responsable du traitement des données (qui désigne alors un représentant établi dans l'UE) peut se situer en dehors de l'Union européenne, le promoteur doit lui être établi dans l'UE.

9.3. Questions relatives aux méthodologies de référence (MR)

9.3.1. Qu'appelle-t-on méthodologie de référence (MR) ?

La CNIL a adopté 5 méthodologies de référence permettant d'alléger les formalités liées au traitement de données réalisé dans les recherches dans le domaine de la santé suite à l'entrée en application du règlement RGPD.

Seules deux MR concernent les recherches cliniques :

- La MR-001 relative aux recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement *(pour plus de détails, vous pouvez vous référer au point 9.3.3 de cette FAQ)*
- La MR-003 relative aux recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement *(pour plus de détails, vous pouvez vous référer au point 9.3.4 de cette FAQ)*

Ces méthodologies de référence permettent de déroger à l'obligation de demande d'autorisation de la CNIL pour la réalisation d'une recherche. En effet, le responsable de traitement des données peut adresser à la CNIL une déclaration attestant de la conformité du traitement des données personnelles avec une méthodologie de référence, applicable à ses projets.

Si dans le cadre de son étude, le traitement des données n'entre pas dans le cadre d'une méthodologie de référence, le promoteur devra alors réaliser une demande d'autorisation auprès de la CNIL.

9.3.2. Le promoteur doit-il refaire une déclaration de conformité à une MR pour chaque recherche ?

Les responsables de traitement doivent adresser à la CNIL une seule déclaration de conformité, par exemple, à la méthodologie de référence MR-001. Cette déclaration, dont la durée de validité n'est pas limitée, vaudra pour l'ensemble des traitements mis en œuvre dès lors qu'ils sont conformes à ce référentiel.

9.3.3. Quelle est la MR applicable aux recherches nécessitant un consentement du participant ?

Pour les recherches mentionnées au 1° et 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, les essais cliniques de médicaments, les investigations cliniques ou les études de performances (si l'EP requiert le recueil d'un consentement éclairé du participant), la méthodologie de référence applicable est la MR 001. Celle-ci porte sur les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée, ainsi que des recherches impliquant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques des participants.

Le traitement de données génétiques doit être scientifiquement justifié auprès du CPP.

9.3.4. Quelle est la MR applicable aux recherches ne nécessitant pas le recueil d'un consentement et soumis au régime de la non-opposition ?

La MR-003 s'applique :

- aux recherches non interventionnelles ;
- aux recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales pour lesquelles une information collective est réalisée, après avis du comité de protection des personnes;
- aux essais de médicaments par grappes.

Cette MR encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public réalisés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été informée.

Par exception, les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques sont encadrées par la méthodologie de référence MR 001 (article L. 1130-1 et suivants du CSP et article L. 16-10 du Code civil).

En revanche, la simple réutilisation de données génétiques dans le cadre d'une RIPH est admise, sous conditions, dans le cadre de la MR-003.

9.3.5. Quelle est la méthodologie homologuée de référence de la CNIL applicable aux recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ?

C'est la MR-003 qui encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public réalisés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été informée.

Par exception, les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques sont encadrées par la méthodologie de référence MR 001 (articles L. 1130-1 et suivants du CSP et article L. 16-10 du Code civil).

9.4. Règles particulières concernant les situations d'urgence et la protection de participants vulnérables

9.4.1. Dans le cadre d'une recherche effectuée en situation d'urgence, l'engagement de conformité à la MR 001 suffit-il ?

Dans le cadre d'une recherche menée en situation d'urgence, il arrive que le patient ne puisse pas être informé et que son consentement ne puisse pas être recueilli avant son inclusion. La conformité aux MR-001 et MR-003 implique une information à la fois individuelle et préalable du participant, d'un membre de la famille ou de la personne de confiance.

Dans ces circonstances, les modalités d'inclusions doivent être expressément prévues dans le protocole soumis pour avis au CPP.

En revanche, dans le cadre d'une urgence vitale immédiate et en cas d'impossibilité d'informer préalablement un proche ou la personne de confiance, le promoteur devra solliciter une autorisation de la CNIL, après avoir obtenu l'avis favorable du CPP. Toutes les notes d'information devront être transmises afin de permettre à la CNIL d'instruire cette demande.

9.4.2. Lorsque le promoteur souhaite que seul le consentement d'un seul des titulaires de l'autorité parentale soit obtenu, l'étude est-elle conforme à une MR ?

Le II de l'article L. 1122-2 du code de la santé publique donne la possibilité de ne recueillir que le consentement d'un seul titulaire de l'autorité parentale dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine.

Toutefois, l'article 70 de la loi Informatique et Libertés impose, par principe, que les deux titulaires de l'autorité parentale soient informés du traitement, ce que prévoient à leur tour les MR 001 et MR 003.

Toute dérogation à ce principe impose au promoteur de déposer une demande d'autorisation auprès de la CNIL. Dans ce cas, le promoteur doit justifier qu'il se trouve dans l'un des deux cas dérogatoires visés à l'article 70 de la LIL.

Pour rappel, la possibilité de ne rechercher que le consentement d'un seul des titulaires de l'autorité parentale est conditionné au respect de plusieurs conditions cumulatives :

- La recherche ne comporte que des risques et des contraintes minimales
- Le mineur n'est pas volontaire sain
- L'autre titulaire de l'autorité parentale ne peut pas donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

A noter : cela ne s'applique pas pour les essais cliniques de médicaments, les investigations cliniques ou les études de performances.

9.5. Règles relatives au transfert de données à caractère personnel et à la réutilisation des données collectées au cours d'une recherche

9.5.1. Quelles sont les obligations du promoteur en cas de transfert des données à caractère personnel ?

Toute transmission ou mise à disposition de données à caractère personnel au sein d'un pays de l'Union européenne est possible sans formalisme car tous les Etats membres sont soumis au RGPD et assurent le même niveau de protection des données à caractère personnel.

Toutefois, le promoteur peut envisager d'effectuer un transfert des données collectées au cours d'une recherche.

Plusieurs situations doivent se distinguer :

- si le transfert a lieu dans un Etat tiers pour lequel la Commission européenne a rendu une décision d'adéquation (signifiant que cet Etat tiers offre le même niveau de protection des données à caractère personnel que l'Union européenne), seule cette information doit être portée à la connaissance du participant ;
- si le transfert a lieu dans un Etat tiers pour lequel la Commission européenne n'a pas rendu de décision d'adéquation ou considère que le niveau de protection des données n'est pas identique à celui de l'Union européenne, le promoteur doit en informer le participant et instaurer des garanties appropriées assurant un niveau de protection des données identique à celui de l'Union. Dans certains cas, des mesures supplémentaires doivent également être mise en œuvre.

Pour savoir si le pays vers lequel les données seront transférées est ou non reconnu comme adéquat par la Commission européenne, la CNIL a publié une [carte](#) sur son site internet.

Les méthodologies de référence (MR) de la CNIL permettent de transférer certaines données hors UE dès lors que ces derniers sont encadrés conformément au RGPD.

Par exemple, un responsable de traitement peut transférer aux Etats-Unis des données pseudonymisées des participants à une étude dans l'une des conditions suivantes :

- soit l'organisme destinataire des données respectent les conditions posées par le « *data privacy framework* » entré en vigueur le 10 juillet 2023 (l'organisme figure sur la liste publiée par le ministère américain du commerce et il a mis à jour sa politique de protection des données à caractère personnel) ;
- soit des garanties appropriées (art. 46 RGPD) sont mises en place et les personnes concernées disposent de droits opposables et de voies de recours effectives.

9.5.2. Quelles sont les règles en matière de réutilisation des données collectées au cours d'une recherche ?

L'article L. 1122-1-2 du CSP prévoit que le promoteur peut demander au participant à la recherche au moment où celui-ci donne son consentement éclairé lorsqu'il est requis d'accepter que ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. La personne peut retirer son consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer sa faculté d'opposition à tout moment.

En cas de réutilisation des données recueillies dans le cadre de la RIPH, le promoteur doit déterminer si ce traitement ultérieur est compatible avec la finalité pour laquelle les données ont été initialement collectées (sur ce point, voir l'article 6 point 4 du RGPD et le considérant 50 du RGPD). Sous certaines conditions, un traitement ultérieur des données collectées dans le cadre de la RIPH à des fins de recherche scientifique est considéré comme compatible avec les finalités initiales de la collecte des données (sur ce point, voir l'article 4 de la loi Informatique et libertés).

En pratique, le promoteur doit indiquer dans la note d'information que les données des participants peuvent être utilisées pour des recherches ultérieures.

Lorsqu'il est prévu, dès la collecte initiale, que les données feront l'objet d'une réutilisation à des fins de recherche, il est vivement recommandé d'anticiper ces réutilisations en indiquant dans la note

d'information individuelle un lien vers un portail de transparence. Ce site web pourra être alimenté au fil de l'eau avec l'ensemble des notes d'informations relatives à chaque étude réutilisant les données de la RIPH. La finalité poursuivie par les études ultérieures doit être compatible avec celle de la recherche initiale, ce qui ne signifie pas automatiquement qu'un seul et même champ thérapeutique doit être concerné.

La mise en place d'un portail de transparence est vivement recommandée par la CNIL car elle constitue un moyen simple d'informer les personnes concernées sur l'ensemble des projets de recherche ultérieurs, mais elle nécessite d'avoir anticipé la possibilité de réutilisation dès la conception du traitement initial en créant une page web dédiée.

De plus, le promoteur doit indiquer au participant qu'il peut mettre en œuvre son droit d'opposition⁸ à tout moment à l'utilisation ultérieure de ces données en lui expliquant les démarches à suivre.

Pour plus d'information, nous vous invitons à aller consulter le document suivant élaboré par la CNIL ([Le MOOC de la CNIL est de retour dans une nouvelle version enrichie | CNIL](#)).

9.6. Cas particulier lié au CTIS

9.6.1. Pour les essais cliniques de médicaments, à quoi correspond un document déposé en version « for publication » ou « not for publication » sur le CTIS ?

La plateforme européenne permettant de déposer des dossiers portant sur le médicament (CTIS) étant publique, le promoteur peut déposer des documents en version « for publication » ou en version « not for publication » afin d'assurer une meilleure protection des données à caractère personnel et de respecter le principe de minimisation de traitement⁹ mais aussi pour protéger les informations soumises au secret industriel et commercial. Ce principe implique pour le promoteur de ne traiter que des données adéquates et limitées à la finalité poursuivie.

Effectivement, selon l'article 81 du règlement européen n°536/2014, les promoteurs peuvent décider de « griser » des informations commercialement sensibles sur leur document. Cela peut être le cas par exemple pour un traitement expérimental de phase précoce ou pour un médicament de thérapie innovante. Toutefois, les documents doivent rester compréhensibles pour l'ensemble des acteurs.

Le guide européen sur la protection des données des documents soumis sur le CTIS ([Draft Guidance document on protection of personal data and commercially confidential information \(CCI\) in CTIS \(europa.eu\)](#)) prévoit que les documents « Not for publication » peuvent contenir des données personnelles dans la mesure où elles seront utiles à l'évaluation du dossier. Ainsi, les informations pertinentes et lisibles pour l'évaluation doivent être présentes sur les documents en version « not for publication ».

Le promoteur, lorsqu'il choisit d'anonymiser un document, en est tenu responsable.

Pour les documents « For publication » mentionnés à la section 3.3.1 du guide européen précité, il est souligné que si l'anonymisation des données personnelles est de mise, cette anonymisation est toutefois soumise à des exceptions pour les investigateurs principaux, les chefs de service, les représentants légaux du promoteur, le coordonnateur de l'étude et le représentant du promoteur tous deux signataires du rapport final (soit des données personnelles susceptibles d'être divulguées lors des publications de l'étude).

⁸ Article 21 du RGPD.

⁹ Article 5.1.c) du RGPD.

En pratique : l'existence de ces deux versions implique que le CPP peut demander au promoteur de fournir certaines informations utiles à l'évaluation des aspects éthiques de la demande d'essai clinique de médicaments en version « not for publication » mais qu'il ne peut exiger l'ajout de ces informations dans la version « for publication ». Cela ne vaut que dans les cas où aucune exception n'a été explicitement prévue par le guide européen précité.