

Mesdames et Messieurs les président(e)s de comité de protection des personnes,
Mesdames et Messieurs les représentant(e)s de promoteurs de recherche impliquant la personne humaine et d'usagers du système de santé,

Vous trouverez dans cette treizième lettre des informations relatives :

- au Winter clock stop, aux actualités européennes, à la nouvelle mandature de la CNRIPH et à la dernière version du SIRIPH2G ;
- à des questions réglementaires diverses ;
- aux travaux français en cours au sujet des essais décentralisés ;
- au suivi des délais d'évaluation par les CPP de certains projets de recherche.

1. Actualités

1.1. Winter clock stop

Comme cela a été le cas en fin d'année 2022, un « Winter clock stop » sera déployé à la fin de l'année. Il s'agit d'une disposition de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) qui permet de « stopper l'horloge » des délais du CTIS en fin d'année. La période s'étend du 22 décembre 2023 à 23:59:59 au 8 janvier 2024 00:00:01.

Dans la pratique, tous les délais d'instruction des essais cliniques s'arrêtent entre ces deux dates tant pour les promoteurs, les CPP que l'ANSM. De ce fait, la date réglementaire d'échéance des tâches (tasks) ne tombe pas pendant cette période. Le calcul reprend ou commence à partir du 8 janvier 00:00:01 de l'année suivante.

- **Exemple 1**

Un dossier déposé le vendredi 20 octobre 2023, déclaré recevable le mercredi 8 novembre, aurait eu pour J45 le mardi 26 décembre 2023. Du fait du winter clock stop, le J45 est décalé au jeudi 11 janvier. Le CPP a donc jusqu'à cette date pour effectuer une RFI. Il en va de même pour le 76 (45+31).

- **Exemple 2**

Une RFI est déposée le mercredi 20 décembre 2023. Du fait du winter clock stop, le promoteur a, s'il le souhaite, jusqu'au 17 janvier 2024 pour répondre à la RFI. Dans le cas où le promoteur répondrait durant le winter clock stop (par exemple le vendredi 29 décembre 2023), le délai de 19 jours pour le CPP ne commencerait à courir à compter du lundi 8 janvier. Son échéance serait alors le vendredi 26 janvier 2024 au lieu du mardi 16 janvier 2024.

- **Exemple 3**

Un dossier initial est soumis le mardi 26 décembre 2023 : tous les délais ne commencent à courir qu'à compter du lundi 8 janvier 2024.

1.2. Points sur les travaux européens

1.2.1. Mise à jour des recommandations européennes relatives aux essais transitionnés

Pour rappel, d'ici le 30 janvier 2025, tous les dossiers de demande d'essais cliniques validés sous la directive relative aux essais cliniques devront avoir été autorisés sur le CTIS.

[Les recommandations de la commission européenne](#) sur la façon d'appliquer la réglementation relative aux essais transitionnés ont récemment été mises à jour avec la volonté de clarifier les rôles de chacun (autorité compétente, comité de protection des personnes et promoteur). Plusieurs points ont ainsi évolué, détaillés dans le document en pièce-jointe de cette lettre d'information.

Actuellement, l'Europe estime qu'environ 420 essais ont été transitionnés sur un total estimé à 5000 essais à transitionner. Pour votre information, le CTIS a convenu d'une procédure d'évaluation accélérée pour les dossiers déposés avant le 16 octobre 2024. Nous vous invitons donc à réaliser cette transition avant cette date afin de pouvoir en bénéficier.

Un essai autorisé sous directive, non terminé et non transitionné au 30 janvier 2025, devrait, pour pouvoir continuer à être mis en œuvre faire l'objet d'une nouvelle autorisation (redépôt d'un dossier complet pour autorisation de l'ANSM et avis du CPP sur le CTIS). Ainsi, il est de la responsabilité des promoteurs de s'assurer de la transition de leurs essais cliniques avant la fin de la période transitoire. Un essai qui ne serait pas transitionné au 30 janvier 2025 alors qu'il devrait l'être pourrait faire l'objet de mesures correctives (suspension temporaire ou définitive des essais cliniques correspondants). Nous vous conseillons donc d'anticiper et de suivre la procédure de transition le plus rapidement possible.

Le site de l'EMA apporte de nombreuses précisions sur les conditions de transition des essais cliniques dans une FAQ publiée sur son site internet. https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-07/transition_ct_dir-reg_guidance_en.pdf

Lorsqu'un essai est transitionné dans le CTIS, juridiquement, il suit son cours dans le CTIS sans que les délais ne repartent de zéro. Néanmoins, le CTIS ne réagit pas de telle sorte. Ainsi si le promoteur ne rentre pas dans le CTIS la date à laquelle le recrutement a commencé par exemple, le JO est la date de transition et non la date d'autorisation sous directive.

Pour cette raison, 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.

Par ailleurs, pour le cas spécifique de la transition des essais cliniques déposés aux CPP en version papier (dossiers autorisés avant 2018), les promoteurs sont priés d'adresser un mail à DGS-PLATEFORME@sante.gouv.fr pour indiquer le numéro de dossier CTIS et le nom du CPP qui a évalué le dossier sous directive afin que le dossier déposé sur le CTIS soit réattribué au CPP détenteur de la version papier.

1.2.2. Essais cliniques de médicament déposés sur le CTIS – point sur les documents de la partie II

La V3 du guide des documents attendus en France concernant les documents de la partie II de dossiers de demande d'évaluation d'essais cliniques a été mise en ligne récemment sur la page internet de la CNRIPH :

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cnriph_documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2023_08_17.pdf.

Il est désormais prévu que seul le document site suitability form soit signé. Aucune autre signature n'est nécessaire pour les documents de la partie II. Le numéro unique du site investigateur n'est pas renseigné sur le document site suitability form.

1.2.3. Création d'un groupe européen dédié aux modalités de l'interfaçage MDR/IVDR/CTR

De plus en plus fréquemment, les essais cliniques de médicaments incluent dans leur protocole l'utilisation d'un DM ou d'un DMDIV. A date, chacun des règlements trouvent à s'appliquer avec ses propres délais et procédures administratives ce qui donne lieu à des situations juridiques complexes. L'objectif de ce groupe est donc de définir un régime juridique applicable unique pour ces essais dits mixtes.

1.2.4. Essais cliniques impliquant l'utilisation de rayonnements ionisants

L'utilisation de technique de radiothérapie ou de radiodiagnostic dans certains essais cliniques soulève des interrogations relatives au régime juridique applicable. La directive Euratom encadre l'utilisation du nucléaire mais ne se penche pas précisément sur son utilisation dans le cadre d'essai clinique. Une réflexion est donc menée au niveau européen pour définir si, pour des essais faisant appel à des rayonnements ionisants, des obligations supplémentaires sont applicables et nécessaires.

1.3. Nouvelle mandature de la CNRIPH

[L'arrêté portant nomination des nouveaux membres de CNRIPH](#) a été publié le 15 juin 2023. Depuis le 2 juillet 2023, la CNRIPH est présidée par Monsieur David Pérol (david.perol@lyon.unicancer.fr), en remplacement de Monsieur Pierre-Henri Bertoye. Mme Anne Le Louarn (anne.lelouarn@cncr.fr) assure les fonctions de vice-présidente, en remplacement de Monsieur David Simhon. Le secrétariat général reste assuré par la DGS (camille.peiffert@sante.gouv.fr).

1.4. Diversification des compétences des CPP

- A ce jour :21 CPP ont exprimé leur souhait d'évaluer l'ensemble des recherches ;
- 7 CPP souhaitent continuer à évaluer uniquement des dossiers portant sur le médicament ;
- 11 CPP souhaitent continuer à évaluer uniquement des dossiers portant sur des dispositifs médicaux ou sur des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (dont 5 sont d'accord pour garder leurs essais qui seront transitionnés sur le CTIS, il s'agit de NO1, O2, SE6 SOOM3 et IDF8).

Au terme des échanges, à ce jour, 28 CPP évaluent des recherches portant sur le médicament (IDF1, IDF3, IDF4, IDF5, IDF6, IDF7 ; IDF11 ; O1 ; O3, O4, O5, O6, SE2, SE3, SE4, SM1, SM2, SM3, SM4, SOOM1, SOOM2, SOOM4, EST1 ; Est3, Est4 et NO2). Les CPP qui évaluent actuellement leurs premiers essais cliniques de médicaments dans le cadre du règlement ont été formés au CTIS et ont reçu une formation relative à la réglementation européenne portant sur les essais cliniques de médicament.

1.5. Informations liées au SIRIPH2G

Mise en production de la V9 le 27 novembre 2023

Cette nouvelle version du SI-RIPH2G permet de faciliter la gestion des séances et des indemnités dues aux membres du CPP. Elle apporte également plusieurs améliorations liées à la désignation et au dépôt des rapports. Elle poursuit également toujours l'objectif d'améliorer et sécuriser la récupération des données du CTIS.

En outre, elle comprend des évolutions relatives à la gestion des comptes et des mots de passe dans un objectif de renforcement de la sécurité des accès au SI-RIPH2G. Elle inclue enfin des fonctionnalités de suivi et de pilotage au service du super administrateur ainsi que diverses améliorations d'affichage.

2. Questions réglementaires et bonnes pratiques

2.1. Documents relatifs aux essais médicaments sur le CTIS versus le SIRIPH-2G : "for publication" ou "not for publication"

S'agissant des projets de recherche relatifs aux essais cliniques de médicaments à usage humain, les promoteurs, par défaut, soumettent leurs documents en version « for publication » sur le CTIS. Ils doivent, pour ne pas compromettre l'évaluation du dossier par l'autorité compétente et le CPP, déposer leurs documents en version « not for publication », notamment dans les cas où la version « for publication » se trouve tronquée des informations à caractère personnel et/ou des données commerciales à caractère confidentiel.

L'option "*not for publication*" permet de déposer les documents « complets » et, la fonction "*for publication*" permet le dépôt de documents dans lesquels les informations personnelles ont été masquées afin de permettre une diffusion grand public.

Les promoteurs soumettent les documents de l'essai en extrayant des éléments qui seraient confidentiels ce qui correspond à la version "*for publication*".

En pratique, cela signifie qu'en plus d'extraire des données à caractère personnel, les promoteurs pourraient également enlever les informations commercialement sensibles des documents de l'essai afin de permettre leur publication après la décision relative à la demande.

Le cas échéant, les versions "*not for publication*" doivent cependant être soumises avec toutes les informations pertinentes pour l'évaluation.

2.2. Les évolutions relatives au template européen « site suitability form »

2.2.1. La délégation de signature pour le template européen « site suitability form »

Des promoteurs ont récemment demandé s'il était possible pour un directeur d'hôpital de déléguer sa signature au chef de service afin qu'il remplisse le formulaire d'adéquation du site investigateur.

Il est possible de procéder à cette délégation. Cette délégation se formalise par un document écrit et signé par les personnes concernées. Ce document devra préciser le champ de cette délégation.

2.2.2. La mise à jour du template « site suitability form »

Le template européen « Site suitability form » a récemment été modifié pour intégrer le numéro unique du site de l'investigateur.

Cette évolution émane d'une demande de la Belgique et des Pays-Bas, États dans lesquels plusieurs sites investigateurs peuvent avoir le même nom. Ce numéro d'identification est donc important puisqu'il permet aux évaluateurs et inspecteurs d'identifier précisément et plus rapidement le site investigateur en charge de la réalisation d'une recherche clinique.

Le template a donc évolué pour permettre au promoteur d'indiquer par le numéro unique du site investigateur le site accueillant les participants d'un essai.

Si ce moyen d'identification des sites investigateurs mis en place par le nouveau template européen présente un intérêt dans certains Etats, il s'avère qu'en France nous ne sommes pas confrontés à ce genre de problématique.

En ce sens, nous considérons qu'il n'est pas nécessaire, en France, de renseigner le numéro unique des sites investigateurs tel qu'indiquer dans le nouveau template européen site suitability form.

Le fait pour un promoteur ou un investigateur d'indiquer ce numéro ne peut entraîner l'irrecevabilité du document. Ce document sera conforme et pourra être évalué par le CPP en charge du dossier.

2.3. Le statut du « docteur junior » dans le cadre d'un projet de recherche

Il est possible pour un médecin junior d'être investigateur de recherche. La réglementation n'empêche pas que l'investigateur soit un médecin junior. Il n'y a pas de distinction faite entre un médecin et un médecin junior. Il peut l'être dans les conditions prévues par la réglementation nationale et par les réglementations européennes.

2.4. Les tableaux comparateurs dans le cadre d'une MS soumise dans le cadre du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments

Plusieurs CPP demandent que les MS soient accompagnées d'un tableau comparateur leur explicitant la rédaction antérieure, la modification apportée par la MS ainsi que la justification de la modification.

Selon le point D. 5. a) de l'annexe II du règlement européen, le promoteur doit présenter 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.

Seul un tableau récapitulatif est nécessaire au moment du dépôt d'une demande de modification substantielle lorsque les changements sont si vastes ou profonds qu'ils justifient une version entièrement nouvelle du document.

3. Rappels

3.1. Focus sur les essais décentralisés

Pour rappel, des travaux sont actuellement en cours au sein de plusieurs structures (CNRIPH, ANSM, DGS, CNIL entre autres) afin de faciliter la mise en œuvre de projets d'essais décentralisés en France.

Afin d'approfondir nos travaux et pour répondre au mieux aux enjeux et difficultés rencontrées dans la mise en place de ces recherches, n'hésitez pas à nous faire remonter tout point bloquant ou suggestion que vous jugeriez utile en écrivant à la BAL phasepiloteessaisdecentralises@sante.gouv.fr

3.2. Focus sur les essais mixtes (médicament + DM/ médicament + DMDIV)

On entend par essai mixte une recherche clinique au cours de laquelle sont étudiés à la fois un médicament et un dispositif médical (DM) ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV).

Concernant le DM, tel que défini à l'article 2 du Règlement (UE) n°2017/745 (RDM), il peut être utilisé dans un essai clinique (EC) de médicament en l'absence de marquage CE ou dans une destination différente de celle de son marquage CE.

Si le protocole de l'EC prévoit un(des) objectif(s) spécifiquement lié(s) au DM, une investigation clinique (IC) de ce DM devra être déposée conformément au chapitre VI du RDM, selon les modalités décrites dans l'Avis aux promoteurs publié sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1>.

Dans le cas où l'EC n'a aucun objectif sur ce DM, il ne s'agit pas d'un essai mixte et aucune IC n'est requise. La brochure investigateur et le dossier technique du DM devront être versés dans le dossier de l'EC de médicament.

Pour ce qui concerne le DIV, le guide MDCG 2022-10 issu du règlement (EU) n°2017/746 (RDIV) apporte des précisions, notamment que les DIV évalués au cours des essais mixtes ne sont pas uniquement des tests compagnons. Il rappelle aussi que le promoteur doit déposer une étude des performances (EP) du DIV conformément au chapitre VI du RDIV lorsque l'EC prévoit l'utilisation d'un produit répondant à la définition d'un DIV, mentionnée au point 2 de l'article 2 du RDIV, qu'il soit non marqué CE ou marqué CE mais utilisé dans l'EC dans une destination différente de celle de son marquage CE et qu'il réponde aux conditions énoncées à l'article 58 du RDIV. L'EP devra être déposée selon les modalités décrites dans l'Avis aux promoteurs publié sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/08/aec-doc039-v01-aap-dmdiv-partie-ii-modalites-pratiques.pdf>

Dans le cas où le DIV est marqué CE dans l'indication de l'EC, ou qu'il correspond à un test répondant aux exigences de l'article 5.5 du RDIV (test in-house), une EP n'est pas nécessaire.

Dans le cas d'un EC mixte, il est recommandé que le promoteur dépose le même jour en premier lieu sur le CTIS le projet de recherche portant sur le médicament puis le dossier de demande d'autorisation d'IC ou d'EP qui devra être soumis selon les modalités suivantes :

- Lorsqu'il s'agit d'un essai mixte impliquant un DIV, le promoteur doit déposer son dossier sur le SIRIPH 2G en précisant le numéro du dossier médicament auquel l'EP doit être rattaché afin que ce dossier soit attribué au même CPP que le dossier médicament.
Lorsqu'il s'agit d'un essai mixte impliquant un DM, le promoteur doit déposer son dossier dans le SIRIPH 2G et le laisser au statut « brouillon ». Il doit transmettre le numéro du dossier attribué à l'IC par le SIRIPH 2G à DGS-RBM@sante.gouv.fr afin que la DGS attribue le dossier d'IC au CPP qui a reçu le dossier médicament.
- Dans les 2 cas, le promoteur doit déposer son dossier d'autorisation d'IC ou d'EP auprès de l'ANSM à l'adresse mail suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

4. Suivi des délais d'évaluation par les CPP de certains projets de recherche

4.1. Recherches mentionnées au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur les médicaments depuis le 26 mai 2022

A ce jour aucun projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 et portant sur le médicament ne peut plus être déposé sur le SI RIPH2G en raison de l'entrée en application du règlement européen portant sur les essais cliniques de médicament. C'est donc la dernière fois que ce bilan sera réalisé.

Cf. Diapo en PJ

4.2. Investigations cliniques depuis le 26 mai 2022

Cf. Diapo en PJ

4.3. Suivi des dossiers déposés sur le CTIS

Cf. Diapo en PJ

Pour mémoire, afin d'assurer la meilleure continuité de service et de garantir que des réponses seront apportées à toutes vos questions, nous vous remercions de bien vouloir utiliser les adresses des boîtes mails fonctionnelles :

- DGS-RBM@sante.gouv.fr pour toute question relative au fichier VRB, au SIRIPH2G ou au CTIS ;
- DGS-PLATEFORME-RIPH@sante.gouv.fr pour toutes les autres questions.

Nous espérons que cette lettre vous apportera des informations utiles dans votre gestion de projets de recherche.

N'hésitez pas à nous faire part de toute suggestion d'amélioration de cette lettre à l'adresse DGS-PLATEFORME-RIPH@sante.gouv.fr.