

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,

Pour cette douzième lettre d'information vous trouverez dans la lettre :

- Une partie relative aux actualités, qui traite du renforcement du nombre de CPP compétents pour évaluer certains projets de recherche, et de la prochaine version du SIRIPH2G ;
- Une deuxième partie dédiée à des questions réglementaires diverses
- Une troisième partie consacrée à divers rappels, concernant les modalités de dépôt de dossiers relatifs au médicament sur le CTIS et les travaux français en cours au sujet des essais décentralisés, avec appel à transmission des éventuels freins au développement d'essais décentralisés que vous identifiez
- Une quatrième partie dédiée au suivi des délais d'évaluation par les CPP de certains projets de recherche

## 1. Actualités

### 1.1. Diversification des compétences des CPP

Suite aux retours de l'enquête menée à la fin de l'année 2022 auprès des CPP, et dans un contexte de poursuite des travaux de fluidification de l'activité des CPP intégrant, entre autres, les modalités d'évaluation des essais mixtes et des demandes de transition d'essais cliniques, la DGS a adressé un mail aux CPP souhaitant évaluer des dossiers d'essais cliniques pour savoir s'ils souhaitaient évaluer en plus des projets de recherche portant sur des DM et des DMDIV ou s'ils souhaitaient évaluer uniquement de projets portant sur des essais cliniques de médicament. Il ressort de cette enquête que :

- 21 CPP ont exprimé leur souhait d'évaluer l'ensemble des recherches ;
- 6 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 4 sont d'accord pour garder leurs essais qui seront transitionnés sur le CTIS, il s'agit de NO1, O2, SE6 et SOOM3).

Au terme des échanges, à ce jour, 27 CPP évaluent des recherches portant sur le médicament (IDF 1, IDF 3, IDF 7 ; IDF 11 ; O1 ; O3, O4, O5, O6, SE2, SE3, SE4, SM1, SM2, SM3, SM4, SOOM1, 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.

Avec cette diversification des compétences, les dossiers de demandes de transition d'essais cliniques de médicament – *ie* les projets de recherche ayant fait l'objet d'une autorisation sous directive et dont le promoteur souhaite qu'ils soient désormais traités sous les dispositions du règlement européen – seront dorénavant affectés systématiquement au CPP attributaire du dossier initial. Les CPP ne traitant pas des dossiers portant sur le médicament et ayant signalé au cours de l'enquête ne pas vouloir traiter

les dossiers pour lesquels ils avaient donné sous directive un avis favorable pourront, le cas échéant, procéder à une demande de réaffectation.

## 1.2. Informations liées au SIRIPH2G

### **Mise en production de la V8 prévue le 15 juin 2023**

De nouvelles fonctionnalités permettent la récupération de nouvelles informations du CTIS pour l'évaluation des dossiers par les CPP (refonte des jalons des demandes initiales d'essais cliniques, génération automatique d'éléments à transposer dans le FAR, récupération du statut « No conclusion partie I », blocage du dépôt d'un recours dans le SI-RIPH2G qui serait concomitant à une resoumission etc.).

Les autres évolutions s'inscrivent dans la poursuite de la fluidification du fonctionnement des CPP (fluidification des échanges entre gestionnaires et membres de CPP, identification et désignation des méthodologistes sur les dossiers, distinction des profils entre les gestionnaires et les instructeurs avec indication d'une fonction le cas échéant, articulation entre l'ANSM et les CPP dans la recevabilité des dossiers DM et DM-DIV).

Enfin, cette version crée des outils au profit du super administrateur (DGS et cellule de coordination des CPP) afin de fluidifier son rôle de pilotage et d'animation.

**Attention :** Le déploiement de la V8 débutera le 15 juin à partir de 9h00. Elle s'accompagne d'une migration technique sans impact pour les utilisateurs. L'accès au SI-RIPH2G pourra être perturbé pendant ces opérations. Veuillez nous excuser pour la gêne occasionnée.

## 2. Questions réglementaires et bonnes pratiques

### 2.1. Les autorisations sous conditions d'essais cliniques de médicament



Le règlement européen n°536/2014 permet le dépôt d'une autorisation sous conditions portant sur la partie I et/ou II du dossier d'essai clinique. L'autorisation d'un essai clinique sous conditions est toutefois limitée aux conditions qui, par leur nature, ne peuvent être remplies au moment de cette autorisation (articles 8, 14, 19, 20 et 23 du RÈGLEMENT (UE) No 536/2014).

Les cas sont donc relativement restreints et la formulation d'une condition n'est possible que dans le cas d'une demande qui, par nature, ne peut être remplie au moment de l'autorisation. Cela signifie que si la condition devait ou aurait dû être remplie au moment de l'autorisation, la demande d'autorisation d'un essai clinique ne pourrait pas recevoir une autorisation sous conditions mais devrait au contraire ne pas être autorisée. Par ailleurs, les conditions posées doivent être claires et liées à un point déjà identifié dans la demande d'informations (RFI) soumise pendant l'évaluation.

Dans le cas d'une autorisation sous conditions, la bonne conduite de l'essai autorisé, et en particulier le respect de la condition formulée sur l'avis, relèvent de l'entière responsabilité du promoteur.

Par exemple, en ce qui concerne la partie II, une autorisation sous condition pourrait être délivrée :

- 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 l'émission 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, une autorisation sous condition ne pourrait pas être délivrée :

- 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.

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](#).

## 2.2. Une demande de recours sur un dossier CTIS - Changement de décision et modalités de mise à jour d'un dossier d'essai clinique de médicament ayant reçu un avis défavorable sur la partie II



En cas d'avis défavorable émis par un CPP sur la partie II d'un dossier d'essai clinique de médicament, un promoteur a la possibilité de réaliser un unique recours sur la partie II. La demande doit être effectuée par l'intermédiaire du SI RIPH2G dans un délai d'un mois maximum suivant la date de dépôt de l'avis défavorable sur la partie II. Une fois la demande de recours validée dans le SI RIPH2G par le CPP initialement désigné pour l'évaluation de ce dossier, un autre CPP est aléatoirement tiré au sort pour examiner la demande de recours. Le CPP initial se voit alors retirer ses droits sur le dit-dossier sur le CTIS, et de ce fait, n'est plus en charge d'éventuelles MS à venir. Dans le même temps, les droits sur ce dossier sont attribués au nouveau CPP attributaire.

Dans le cadre de sa demande de recours, comme fait précédemment dans le cadre de la loi dite « Jardé », le promoteur a la possibilité de prendre en considération les motifs ayant conduit à l'avis défavorable du CPP initial et d'amender les documents du dossier. 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.

Le CPP en charge du recours effectue souverainement son évaluation dans les mêmes délais que pour un dossier initial. Il transmet l'avis final à l'ANSM et pour information à la DGS (et ce que ce dernier soit favorable, favorable sous conditions ou défavorable).

Dans le cas d'un avis favorable, l'ANSM se charge de modifier la décision unique sur le CTIS via la procédure de « Revert decision ». Lorsque le recours est accepté, le contenu du dossier initial doit être mis à jour par le promoteur sur le CTIS afin que la décision d'autorisation porte sur la bonne version des documents dans le système d'information et que les documents entre le CTIS et le SI RIPH2G soient identiques. Cela doit se faire via une modification substantielle (CF. point 75 de la [QnA du CTEG relative au Règlement 2014/536, version 6.4 de février 2023](#)).

## 2.3. Dossier « IMPD-Q only »

Dans le cas où le promoteur n'est pas le fabricant du médicament expérimental, il est possible qu'il appartienne au fabricant de déposer les seules données industrielles relatives à la qualité du médicament. 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.

Pour ce genre de situation, l'EMA propose la solution de contournement suivante : d'une part, le promoteur dépose un dossier complet, à l'exception de l'IMPD-Q qui est remplacé par un document factice et, d'autre part, le fabricant se crée également un compte CTIS afin de soumettre un dossier destiné exclusivement au partage de l'IMPD-Q avec les instances évaluatrices. Les caractéristiques de ce dossier sont les suivantes :

- Le dossier s'intitule exactement « IMPD-Q only application » ;
- C'est un dossier avec une partie I uniquement concernant les mêmes états membres que le dossier source ;
- Il présente une « Cover letter » faisant référence au dossier source, soumis par le promoteur ;
- Il se constitue uniquement de l'IMPD-Q ;
- Les autres documents obligatoires de la partie I ne sont pas attendus et peuvent être substitués par des documents vierges ;
- Les champs textes obligatoires doivent être complétés avec la mention « IMPD-Q » et les autres données structurées obligatoires par leur valeur dans le dossier source (ex : phase de l'essai).

Le dossier source et le dossier « IMPD-Q only » doivent être soumis avec moins de 24h d'écart.

L'IMPD-Q n'étant pas une pièce du dossier soumise au CPP, les dossiers « IMPD-Q only » ne seront pas traités par les CPP.

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

### 3. Rappels

#### 3.1. Depuis le 1<sup>er</sup> février tous les essais cliniques de médicament doivent être soumis dans le CTIS

Pour rappel, depuis le 1<sup>er</sup> février 2023, **les demandes initiales de recherches portant sur le médicament doivent être soumises en tant qu'essai clinique dans le CTIS (et seront donc évaluées conformément au règlement)**. A l'exception des recherches portant sur le médicament ne relevant pas du règlement 536/2014 et correspondant alors à des recherches mentionnées au 3<sup>e</sup> de l'article L1121-1 du code de la santé publique (RIPH3), il n'est plus possible de soumettre un projet de recherche portant sur le médicament en tant que recherche impliquant la personne humaine (RIPH1) dans le SI RIPH2G.

Pour rappel, le format des dossiers à déposer dans le CTIS est décrit à l'annexe I du règlement, avec des précisions dans la foire aux questions de la Commission Européenne ([https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-10/regulation5362014\\_qa\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-10/regulation5362014_qa_en_0.pdf)) et dans le document listant les pièces attendues en France pour l'évaluation de la partie II des essais (<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>)

### 3.2. 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. Une restitution de ces travaux aura lieu durant l'été 2023. 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 [dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr](mailto:dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr).

Par ailleurs, le site de l'EMA apporte de nombreuses précisions sur les conditions de transition des essais cliniques dans une FAQ qu'elle a publié sur son site internet (cf. point 463 et suivants à partir de la page 120):

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/regulation5362014\\_qa\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-04/regulation5362014_qa_en.pdf)

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

L'actualisation du suivi des délais d'évaluation par les CPP des projets de recherche est en cours de mise en ligne à l'adresse <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherche-impliquant-la-personne-humaine/donnees-de-suivi/article/delai-d-evaluation-ethique-des-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

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](mailto:DGS-RBM@sante.gouv.fr) pour toute question relative au fichier VRB, au SIRIPH2G ou au CTIS ;
- [DGS-PLATEFORME-RIPH@sante.gouv.fr](mailto: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](mailto:DGS-PLATEFORME-RIPH@sante.gouv.fr).