



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

WEBINAIRE Règlement Essais Cliniques dédié aux promoteurs

6 avril 2022

Ordre du jour

- ◆ Introduction - Direction Générale ANSM
- ◆ Nouveau règlement essais cliniques – Un levier gagnant/gagnant en France et en Europe pour la recherche et l'innovation ANSM
- ◆ Avis aux promoteurs: point d'attention sur les principaux changements du règlement ANSM
- ◆ Mise en œuvre en France de la nouvelle réglementation des EC des médicaments – focus sur l'organisation de l'évaluation éthique et de la coordination ANSM-CPP Direction Générale de la Santé
- ◆ Enjeux de l'entrée en vigueur du règlement européen médicaments 2022 CNRIPH
- ◆ Premier bilan et premiers pas (CTIS) ANSM
- ◆ Information sur les canaux d'échanges et supports mis à disposition – Groupes de travail européens ANSM
- ◆ Conclusion et perspectives ANSM



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Nouveau règlement Essais Cliniques : un levier gagnant / gagnant en Europe et en France pour la recherche et l'accès à l'innovation

06/04/2022

Europe: accélérateur d'innovations et d'accès aux produits de santé

1995

Obligation de l'AMM centralisée pour les innovations

1996

Règlement pédiatrique européen : développement des médicaments adaptés à l'enfant via des plans d'investigation pédiatrique (*en 20 ans: 106 produits autorisés et 175 spécialités ont développé une formulation pédiatrique avec extension d'indication pédiatrique*)

La constitution de nombreux groupes de travail et de panels d'experts afin de renforcer et partager la connaissance

Accompagnement à l'innovation via les avis scientifiques (823 en 2021) et de nombreuses initiatives européennes

2022

A présent: le Clinical Trials Information System (CTIS)

Gestion des ruptures d'approvisionnement en commun en temps de crise

2025

A partir de 2025: centralisation de la Health Technologies Assessment

Un long processus vers le CTIS : construction multilatérale dans un but d'améliorer l'accès à l'information de tous



Pre 2004: No harmonisation

National rules, different processes in each Member State.
Resulted in **delays** and **complications**



Clinical Trials Directive (EU 2001/20/EC)

Some harmonisation, but **national systems & processes varied**
Entered into application 1 May 2004



Clinical Trials Regulation (No.536/2014)

Full harmonisation, collaborative assessment of **multinational trials**, single EU portal & database
Applies as of **31 January 2022**

Evolution of EU clinical trials regulation

Gagnant pour les patients

◆ Renforcement et accélération de la mise à disposition des innovations

- Harmonisation de l'évaluation et collégialité de l'approche
- Intégration large des données européennes dans l'analyse pour l'autorisation d'un EC face à la complexité croissante des protocoles
- Apport potentiel de plus d'études cliniques pourvoyeuses d'innovation
- Information sur les essais ouverts

◆ Renforcement de la surveillance et de l'information disponibles sur les essais cliniques et les produits

- Surveillance coordonnée des EC
- Transparence en exigeant la publication des décisions prises, des rapports d'évaluation, des résultats de la recherche conduite par le promoteur

Gagnant pour les promoteurs

◆ Renforce la visibilité de l'évaluation

- L'harmonisation européenne des évaluations scientifiques et des pratiques
- Mutualisation des expertises des NCA et des comités d'éthique
- Partage des résultats pour favoriser la recherche

◆ Renforce la prédictibilité des calendriers d'autorisation des essais cliniques

◆ Facilite le dépôt des EC : une plateforme unique pour l'Europe



A vous de jouer pour accélérer les mises en place des essais

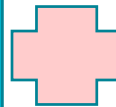
Des bénéfices qui ne remettent pas en question la décision nationale

Evaluation scientifique coordonnée EU

ANSM porte la voix de la France après avoir recueilli l'avis éthique du CPP.



Evaluation Ethique et du déroulé de la recherche nationale



Une évaluation scientifique coordonnée pour une décision nationale



Mise en œuvre effective pour les patients FR



La France peut faire bénéficier l'UE de son haut niveau de recherche et accompagner les promoteurs pour obtenir leur autorisation d'EC

- ◆ 809 autorisations d'essais cliniques médicaments et 98 dispositifs médicaux en France en 2020
- ◆ L'ANSM via son **Guichet Innovation et Orientation (GIO)** peut aider plus particulièrement les promoteurs qui souhaitent que la France soit rapporteur pour le dépôt de leur demande d'autorisation = Importance de soumettre des dossiers matures.



<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/guichet-innovation-et-orientation-gio>

L'ANSM vous accompagne

Préparation d'un dossier, pensez GIO (recommandé FR Rapp)

Intention de soumission d'un dossier FR Rapp, pensez accueil usagers



- Anticiper et Echanger sur les aspects réglementaires et scientifiques en amont
- Identifier les éventuels points problématiques
- Evaluer la conformité du développement aux attentes des régulateurs



- Intégration problématiques CTIS au Guichet accueil des usagers
- Un avis au promoteur disponible
- Un webinar
- Une FaQ mise à jour régulièrement

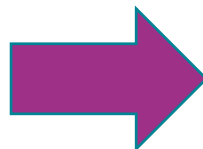
Nos critères de priorisation évoluent

Type de demandeur :

- start up,
- académique,
- PME

Demande concernant :

- Besoin médical non couvert
- Maladies rares
- Développement pédiatrique
- Innovation majeure



Type de demandeur :

- start up,
- académique,
- PME

Demande concernant :

- Besoin médical non couvert
- Maladies rares
- Développement pédiatrique
- Produit innovant
- Préparation d'un dossier EC
France Rapporteur



Prévoir de nous solliciter dans les 3 à 6 mois en amont



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Avis aux promoteurs : ce qui change /
ne change pas avec le REC par
rapport à la loi Jardé

AVIS AUX PROMOTEURS

- ◆ **Partie I : Dispositions générales**
- ◆ **Partie II : Demande d'autorisation d'EC, début de l'EC et transition**
- ◆ **Partie III : Procédures particulières : demande d'autorisation d'EC partielle et demande d'ajout d'un EM**
- ◆ **Partie IV : Demande de modifications substantielles et autres modifications de l'EC (en attente de publication)**
- ◆ **Partie V : Vigilance de l'EC (notification des effets indésirables graves et inattendus, du rapport annuel de sécurité)**
- ◆ **Partie VI : Notification des événements inattendus autres que les EIGI, Mesures urgentes de sécurité, Violations graves**
- ◆ **Partie VII : Notifications relatives à la fin de l'EC (en attente de publication)**

- 
- ◆ Les dispositions du REC sont directement applicables en France depuis le 31 janvier 2022
 - ◆ Une adaptation du CSP au niveau législatif et réglementaire a été réalisée, certaines dispositions du règlement renvoyant au droit national
 - ◆ Les EC de médicaments relevant du REC sont mentionnés au dernier alinéa de l'article L. 1121-1 du CSP et sont régis par :
 - les dispositions particulières prévues à l'article L. 1124-1 du même code,
 - et certaines dispositions du décret n°2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament

DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (AEC)



Demande d'AEC : ce qui ne change pas

- ◆ **Fabrication (y compris conditionnement/étiquetage) du ME/MA par PUI =>** Autorisation ARS de la PUI à réaliser des préparations rendues nécessaires par les EC (Art. R.5126-9 du CSP) : à verser avec documents relatifs aux BPF dans CTIS (Point F ou H Annexe I du REC)
- ◆ **EC utilisant DM ou DMDIV =>** informations prévues à l'Annexe 10 de l'avis aux promoteurs RIPH1 médicament : à verser dans le protocole dans CTIS
- ◆ **ME provenant d'un pays UE ou hors UE :** attestation d'importation pour les douanes à transmettre par mail à l'ANSM (AEC vaut autorisation d'importation – art L.5124-13 du CSP) : renvoi par mail en même temps que décision sur l'EC dans CTIS

VIGILANCE DES EC

Vigilance des EC : ce qui ne change pas

➤ Pour les EC relevant du REC :

- ◆ **données à déclarer** : définition des EIGI/SUSAR, IRS, critères minimum pour déclarer, contenu du RAS et période couverte

➤ Pour les EC régis par la loi Jardé :

- ◆ **vigilance selon loi Jardé** (cf modalités dans l'Avis aux promoteurs RIPH1 Médicament - Tome 2) jusqu'à la fin de la période transitoire du REC le 31/01/2025

➤ Pour les EC menés chez des VS en France (REC + loi Jardé)

◆ **dispositions spécifiques à la France :**

- ⇒ Déclaration dans Eudravigilance-module EC **et** par mail à l'ANSM des Ev IG, des EIGI et EIG attendus survenant chez VS en France et ce, sans délai

Vigilance des EC : ce qui change pour les EC REC

➤ Déclaration EIGI/SUSAR

- ◆ dans Eudravigilance-module EC uniquement (sauf si concerne VS en France)
- ◆ dans les mêmes délais que ceux prévus par le REC (dans les plus brefs délais et au plus tard 7J pour les cas les plus graves, en cas notamment de décès, ou 15J dans les autres cas)

➤ Médicaments auxiliaires

◆ notification :

- selon les règles de la pharmacovigilance en France si utilisés selon AMM dans l'EC,
- selon le REC (Module EV-CTM) si pas d'AMM ou utilisés hors AMM dans l'EC.

➤ Soumission RAS/ASR

- ◆ dans CTIS

**NOTIFICATION DES VIOLATIONS GRAVES,
DES RAPPORTS D'INSPECTION, DES
ÉVÈNEMENTS INATTENDUS AUTRES QUE
LES EIGI ET DES MUS**

Ce qui change

◆ Violations graves / serious breaches

- impact sur le B/R ou droit des personnes ou fiabilité/robustesse des données de l'EC
- notification dans CTIS

◆ Rapports d'inspection de l'EC par des autorités de pays tiers

- transmission dans CTIS dès que disponible

◆ Evénements inattendus autres que des EIGI/SUSAR ayant un impact sur le B/R et Mesures urgentes de sécurité

- notification dans CTIS, pas d'envoi au CPP
- mêmes délais que ceux du REC (sans retard indu et au plus tard 15J pour EI et 7J pour les MUS)
- pas de demande de MS pour autorisation post MUS

Ce qui ne change pas

◆ FN / MUS : Dispositions spécifiques pour les EC de 1^{ère} administration menés en France chez des VS

- déclaration à l'ANSM (en plus de CTIS) par mail et sans délai des FN et MUS (formulaire spécifique)
- en cas de MUS : suspension de l'administration du médicament chez les VS en France, information des ARS compétentes pour les lieux de recherche concernés
- tout EIG est constitutif d'un FN

Tous les EC	EIGI/SUSAR Art 42 du REC	Eudravigilance- module EC	Décès / menace vitale	Dans les plus brefs délais et 7J max
			Autres cas	Dans les plus brefs délais et 15J max
En plus pour les EC menés chez des VS en France	EIGI/SUSAR EvIG-EIG attendu	ANSM declarationsusars@ansm.sante.fr Fiche CIOMS ou ICSR(R3)	Tous les cas	Sans délai
Tous les EC	FN Art 53.1du REC	CTIS		Sans retard indu et 15J max
	FN+MUS Art 54 du REC	CTIS		Sans retard indu et 7J max
En plus pour les EC de 1ère admin menés chez des VS en France	FN +/- MUS Tout EIG est un FN	ANSM vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr Formulaire ANSM	+ Si MUS : suspension admin ME en France et info ARS concernées	Sans délai

MODIFICATIONS DE L'EC

◆ **Ce qui ne change pas :**

- **Modification substantielle** (MS) (art 2.2.13 du REC) → doit être autorisée par les EMC ;
- **Modification non substantielle** (= changements hors du champ des modifications substantielles et non pertinents pour la supervision de l'EC) → indiquée lors de la demande de MS suivante.

◆ **Ce qui change :**

- **Modification pertinente pour la supervision de l'EC** par les EMC (art 81.9 du REC) → doit être notifiée directement dans CTIS par le promoteur aux EMC, pas d'attente d'une approbation des EMC en retour.

◆ **Exemples des différentes modifications à l'annexe IV du Q&A du REC**

LISTE DES NOTIFICATIONS

NOTIFICATION	DELAIS
DATE DE DÉBUT DE L'EC	AU PLUS TARD 15 JOURS APRÈS CETTE DATE
DATE DE LA PREMIÈRE VISITE D'UN PARTICIPANT	
DATE DE FIN DE RECRUTEMENT	
DATE DE REPRISE DU RECRUTEMENT	
DATE DE FIN DE L'EC DANS UN EMC	
DATE DE FIN DE L'EC DANS TOUS LES EMC	
DATE DE FIN DE L'EC DANS TOUS LES EMC ET TOUS LES PAYS TIERS	
ARRÊT TEMPORAIRE DE L'EC DANS TOUS LES EMC POUR DES RAISONS N'AFECTANT PAS LE RAPPORT BÉNÉFICES-RISQUES (B/R)	AU PLUS TARD 15 JOURS APRÈS CETTE DATE (EN INDIQUANT LA RAISON)
REPRISE DE L'EC APRÈS UN ARRÊT TEMPORAIRE POUR DES RAISONS N'AFECTANT PAS LE B/R	AU PLUS TARD 15 JOURS APRÈS LA REPRISE DE L'EC DANS TOUS LES EMC
ARRÊT PRÉMATURÉ D'UN EC POUR DES RAISONS N'AFECTANT PAS LE B/R	AU PLUS TARD 15 JOURS APRÈS CETTE DATE (EN INDIQUANT LA RAISON ET, LE CAS ÉCHÉANT, LES MESURES DE SUIVI DES SUJETS MISES EN PLACE)
ARRÊT TEMPORAIRE OU FIN ANTICIPÉE DE L'EC POUR DES RAISONS DE SÉCURITÉ	
VIOLATIONS GRAVES	SANS RETARD EXCESSIF, MAIS AU PLUS TARD 7 JOURS APRÈS AVOIR PRIS CONNAISSANCE DE L'INFRACTION
ÉVÉNEMENTS INATTENDUS, AUTRES QUE DES EIGI (SUSAR), QUI AFFECTENT LA BALANCE BÉNÉFICES-RISQUES.	SANS RETARD EXCESSIF, MAIS AU PLUS TARD 15 JOURS APRÈS AVOIR PRIS CONNAISSANCE DE L'ÉVÉNEMENT
MESURES URGENTES DE SÉCURITÉ	SANS RETARD EXCESSIF, MAIS AU PLUS TARD 7 JOURS APRÈS LA DATE À LAQUELLE LES MESURES ONT ÉTÉ PRISES.



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Mise en œuvre en France de la nouvelle réglementation des essais cliniques de médicaments – focus sur l'organisation de l'évaluation éthique et de la coordination ANSM - CPP

6 avril 2022 – Webinaire sur le règlement relatif aux essais cliniques de médicament organisé par l'ANSM

Direction générale
de la santé

Contexte (1/2)

Projet CPP Ambition 2020 – 2022

- Réduction des délais d'évaluation et préparation à la mise en œuvre des règlements européens (DM-DMDIV- essais cliniques de médicament)
- Renforcement des moyens des CPP (SIRIPH2G, renfort administratif, revalorisation des indemnisations, animation-coordination)
- Externalisation de l'évaluation des recherches non interventionnelles

Plan Santé innovation 2030 : Faire de la France le pays leader en Europe sur les essais cliniques

- Simplification et accélération du système d'autorisation des essais cliniques dont les comités de protection des personnes (CPP).
- Reconnaissance et valorisation des experts se mobilisant pour l'évaluation éthique des essais cliniques.

Contexte (2/2)

Direction générale de la santé

1. Alléger la charge des CPP en spécialisant certains CPP pour le traitement des dossiers médicaments UE et en externalisant une partie des dossiers avec moins d'enjeux (RIPH3)
2. Simplifier et clarifier le rôle de l'ANSM et des CPP, créer un « guichet unique » pour la partie scientifique auprès de l'ANSM
3. Augmenter les moyens consacrés aux RIPH, poursuivre la modernisation du SI-RIPH et finaliser le recrutement des renforts administratifs des CPP
4. Valoriser l'activité des membres des CPP en alignant leur indemnisation au niveau des autres agences sanitaires
5. Pilotage national par la DGS avec la transmission régulière des délais et une harmonisation des pratiques des CPP

Dernières étapes de préparation de la mise en œuvre du règlement essais cliniques

- Mai 2021 : identification de 12 CPP dédiés à l'évaluation des essais cliniques de médicament
- Juillet 2021 : phase préparatoire intégrant une coordination ANSM – CPP et des RETEX partagés
- Octobre 2021 : 1^{er} bilan de la phase préparatoire et dans les suites identification de 19 CPP évaluant entre autres des essais cliniques de médicament
- Janvier 2022 : Formation des responsables administratifs de CPP au CTIS, formation EHESP au règlement essais cliniques, publication guide sur la constitution de la partie II des dossiers
- Depuis janvier 2022 : mise en service V3 du SIRIPH2G, poursuite des RETEX CPP – ANSM et réunions CPP – DGS dédiées à la mise en œuvre du règlement essais cliniques, actualisation des AAP par l'ANSM, décret du 4 mars, cellule de coordination des CPP

Délai d'évaluation des RIPH1

26 mai 2021 – 26 janvier 2022 (1/2)

- 725 RIPH 1 médicament soumises dont 69 abandonnées (réattributions).
- 431 avis favorables, 34 avis défavorables, 8 dossiers non recevables, 14 dossiers caducs
- Délai d'évaluation entre la recevabilité et l'avis pour les 465 dossiers
 - de 0 jours à 116 jours (médiane = 44 jours)
 - de 0 jours à 90 jours (médiane = 33 jours) après soustraction des délais de réponse des promoteurs.

Délai d'évaluation des RIPH1

26 mai 2021 – 26 janvier 2022 (2/2)

Direction générale de la santé

Mois et année de soumission	Nombre de dossiers soumis	Nombre de dossiers encore en cours d'évaluation	Nombre de clôtures sans avis (non recevable, abandonné, caduc)	Délai d'émission de l'avis sur les dossiers recevables (Médiane [Q1 ; Q3])	Délai d'émission de l'avis sur les dossiers recevables après soustraction des délais de réponse des promoteurs (Médiane [Q1 ; Q3])
5 2021	19	0	1	50.5 [40.25 - 55] (n= 18)	37.5 [29 - 43.5] (n= 18)
6 2021	131	0	26	43 [35 - 57] (n= 105)	32 [25 - 42] (n= 105)
7 2021	103	0	29	53 [40.25 - 63.75] (n= 74)	38.5 [30 - 53] (n= 74)
8 2021	78	0	12	45.5 [39.25 - 50.5] (n= 66)	34 [28 - 37] (n= 66)
9 2021	73	0	9	42.5 [35 - 51] (n= 64)	30 [24 - 39] (n= 64)
10 2021	88	2	6	41 [32 - 51.25] (n= 80)	30 [24 - 40.5] (n= 80)
11 2021	72	11	7	46 [33.5 - 55] (n= 54)	35 [24.25 - 43.5] (n= 54)
12 2021	107	77	5	38 [30 - 45] (n= 25)	28 [23 - 34] (n= 25)
1 2022	71	63	6	17 [13.5 - 20.5] (n= 2)	15 [10.5 - 19.5] (n= 2)
2 2022	3	3	0	NA [NA - NA] (n= 0)	NA [NA - NA] (n= 0)

Constitution des dossiers (1/3)

Direction générale de la santé

Annexe I du règlement (EU) 536/2014 et FAQ de la Commission Européenne

https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-02/regulation5362014_ga_en_1.pdf

Demande initiale d'évaluation partie II

- Guide élaboré par la DGS en concertation avec les CPP, les promoteurs et la présidence de la CNRIPH

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2022_02_02.pdf

- Utilisation des 6 formulaires élaborés par le CTEG

https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

- Information et consentement
- CV des investigateurs principaux
- Adéquation des sites d'investigation
- Compensation pour les participants
- Déclaration d'intérêt des investigateurs
- Echantillons biologiques

Constitution des dossiers (2/3)

- Communication des informations en français sur les formulaires en anglais
- Documents nationaux
 - Document additionnel (période d'exclusion, dispositions financières, engagement de conformité de l'essai à la MR revendiquée)
 - Attestation d'assurance
 - Autorisation de lieu
 - Récépissé de la CNIL de la déclaration de conformité
- Version de publication : Signature des CV

Constitution des dossiers (3/3)

- **Attestation d'assurance** : pas de recours à une assurance du promoteur pour les éventuels dommages subis par les sujets résultant de l'utilisation du médicament expérimental conformément au protocole d'un essai clinique de faible niveau d'intervention couverts par l'Assurance Maladie (article 76.3 du règlement européen).
- **Autorisation de lieu** : la première administration d'un médicament à l'homme dans le cadre d'une recherche ne peut être effectuée que dans des lieux ayant obtenu l'autorisation mentionnée au deuxième alinéa du présent article. L'article L.1124-1 sur les essais cliniques prévoit que l'article L. 1121-13 reste applicable.
- **Documents patients remis en cours d'essai (« facing patients » type Questionnaire/ carnet patient)** : les documents remis aux patients en cours d'étude sont évalués par les CPP, y compris pour l'aspect sécurité des données lorsque ces documents permettent de recueillir des données patients. Aujourd'hui, ces documents ne sont pas mentionnés dans l'annexe I du Règlement et il n'y a pas de champ spécifique identifié dans CTIS pour le téléchargement de ces documents dans le dossier de l'essai. Dans l'attente d'une position européenne concernant le dépôt de ces documents dans le CTA, nous invitons les promoteurs à les déposer en version française avec la note d'information. Nous actualiserons le guide de constitution des dossiers partie II lorsqu'une position européenne aura été consolidée.
- **Dispositions financières** : reprise du formulaire utilisé dans le cadre de la phase préparatoire. Possibilité de faire un renvoi à la convention unique.

Soumission des dossiers (1/2)

Essais déposés hors recours et disposition transitoire : via le CTIS

- Le promoteur dépose un dossier unique dans le CTIS
 - Contenant une partie I unique pour tous les Etats membres concernés et une partie II par Etat membre concerné
- Transfert automatique des dossiers du CTIS (CTA) dans le SIRIPH2G
 - Ce transfert déclenche automatiquement le tirage au sort et l'attribution à un CPP
- Les échanges entre le promoteur et les Etats membres passent par le CTIS
 - Pas d'échange entre le CPP et le promoteur via le SIRIPH2G
 - RFI soumis via le CTIS, réponse du promoteur saisie dans le CTIS, avis partie I et II saisis dans le CTIS
 - Notification, MS, vigilance (RAS) : soumis via le CTIS
 - Interfaçage avec le SIRIPH2G pour transmission automatique au CPP en V4 ou V5 (les CPP ayant accès au CTIS en parallèle)

Soumission des dossiers (2/2)

Essais soumis dans le cadre des dispositions transitoires et recours après avis défavorable sur la partie II : via le SIRIPH2G

- Disposition transitoire jusqu'au 31 janvier 2023 :
 - Dossier au format réglementation nationale
 - Délais de la réglementation nationale relative aux RIPH
 - Fonctionnement habituel du SIRIPH2G
 - Echanges via le SIRIPH2G et pas d'échange entre le CPP et le promoteur via le CTIS
- Recours après un avis défavorable partie II :
 - Dossier au format CTR
 - Délais du CTR
 - Echanges via le SIRIPH2G et pas d'échange via le CTIS

Attribution des dossiers (1/2)

Direction générale de la santé

- **19 CPP évaluent à date les essais cliniques de médicament**
 - Que ces essais soient soumis via le CTIS ou via le SIRIPH2G
 - recherches mentionnées au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique et recherches non interventionnelles médicament
 - Séances dédiées, 2 séances par mois et 5 places par mois par CPP
 - Tirage au sort paramétré pour attribuer le dossier à une séance à J18 – J25
- **Dépôt partie I ou synchrone des 2 parties ou ajout de la France comme MSC**
 - Aléatoire parmi les CPP compétents et disponibles
 - Sur une place d'une séance dédiée à J18 – J25
- **Dépôt asynchrone de la partie II : Au CPP qui a évalué la partie I**

Attribution des dossiers (2/2)

- **Resoumission d'un projet de recherche caduc, retiré, non validé, ou avec avis défavorable sur la partie I**
 - Au 1er CPP attributaire si numéro lié
- **Etude d'extension, dossier en fast track, resoumission d'une étude en cours**
 - Attribution aléatoire puis demande de réattribution par le CPP attributaire si besoin
- **Recours sur la partie II** : Aléatoire parmi les CPP compétents et disponibles à l'exception du CPP ayant évalué le dossier initial

Communication au cours de l'évaluation des dossiers

- **Demande initiale partie I et MS Partie I**

- Autorité responsable : ANSM
- Validation de la demande par l'ANSM
- CPP transmet des questions et avis en lien avec l'évaluation éthique de la partie I à l'ANSM, de façon conforme aux doctrines élaborés en RETEX ANSM - CPP

- **Demande initiale partie II et MS Partie II**

- Sous la responsabilité des CPP
- Validation des MS partie II par le CPP
- Les RFI sont envoyés par les CPP via le CTIS, les réponses du promoteur sont téléchargées automatiquement sur le SIRIPH2G, le FAR et l'avis sont saisis sur le CTIS

- **Recours partie II**

- Régis par la réglementation nationale
- Soumission dans le SIRIPH2G, communication via le SIRIPH2G, délais du CTR

Rapport d'évaluation et avis

Direction générale de la santé

- **FAR**

- Utilisation du modèle de FAR préparé par l'EMA
 - Items guidant l'évaluation de la partie II du dossier avec conclusion et considérations
 - Liste des questions au promoteur
 - Evaluation de la réponse du promoteur
 - Conclusion finale
 - Liste des sites et investigateurs autorisés
 - Liste des documents sur lesquels l'évaluation est basée
 - Liste des membres du comité d'éthique ayant contribué à l'évaluation

- **Avis**

- Pas de document systématique prévu en supplément de la saisie dans le CTIS
- L'article R 1123-24 qui décrit les avis ne s'applique pas

Décret n° 2022-323 du 4 mars relatif aux RIPH (1/2)

- **36 membres de CP versus 28**
 - Pris en compte dans la campagne de renouvellement
- **Quorum plénier à 5 membres**
- **Section dédiée à l'évaluation des essais cliniques par les CPP**
 - Désignation du comité attributaire
 - Dossier resoumis (non validés, caducs, retirés, article 13) : si même radical de numéro CTIS, soumis au CPP attributaire de la 1^{ère} soumission
 - Attribution des études d'extension : aléatoire avec réattribution possible au CPP qui a évalué la 1^{ère} étude parente
 - Attribution des études « transitionnées » : aléatoire avec réattribution possible au CPP qui a évalué la demande initiale sous directive
 - Attribution des études en fast track : aléatoire parmi les CPP compétents et disponibles
 - Procédures d'évaluation parties I et II
 - Recours

Décret n° 2022-323 du 4 mars relatif aux RIPH (2/2)

- **Procédure d'évaluation allégée pour certaines MS**
 - Pas de passage en séance
- **Passage possible en comité restreint**
 - Si besoin de 2^e examen collégial de l'essai à réception des réponses du promoteur

Cellule nationale de coordination des CPP

- **Arrêté du 24 janvier 2022**
- **Recrutements en cours** (Juriste, profil administratif, ARC bilingue)
- **Administration du CTIS** (+ missions d'animation et coordination)

Prochaines actions

Direction générale de la santé

- Suivi des travaux européens
- Documentation : inscription des centres investigateurs sur la base OMS, actualisation de la constitution des dossiers partie II
- Poursuite des échanges DGS – CPP – ANSM
- Appui au suivi de l'évaluation des dossiers soumis dans le CTIS – mise en place de la cellule de coordination des CPP
- Temps d'échange CPP – ANSM – promoteurs en juin prochain



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Enjeux de l'entrée en vigueur du règlement européen médicaments 2022 / CNRIPH

NOUVEAU RÈGLEMENT EUROPÉEN DES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS



06 avril 2022

Pierre-Henri BERTOYE, CNRIPH
dgs-cnriph-president@sante.gouv.fr

Objectifs et principes



...Regulation (EU) No. 536/2014

(published May 2014)

Full harmonisation and combined assessment of multinational trials

(after full functionality of the EU portal and EU database)

e-submission

SOURCE : EMA

■ Harmonisation

- Des **procédures** et des **délais**
- De **certaines lignes directrices d'éthique**
- Des **référentiels d'évaluation**

➡ **Adaptation du droit national au Règlement**

■ Combined assessment

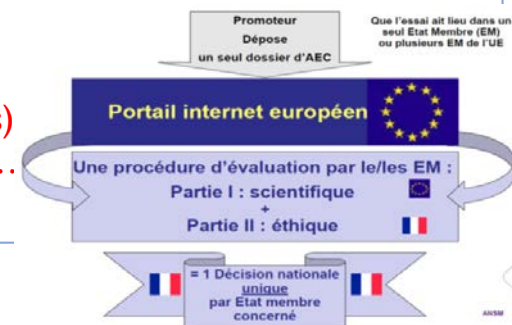
- **Décision unique** par Etat membre (partie I et II) [Art. 8.1.]
- **Conclusion identique** entre EM(R et Cs) pour la **partie I** [Art. 8.2.]

➡ **Coordination :**

- Nationale (CE / AC)
- Entre E.M.

■ E-submission

- Lien **CTIS - SIRIPH2G** (flux entrants)
- **Accès au CTIS** par les CPP (RFI, FAR..)



SOURCE : ANSM

Médicaments : le Règlement européen des essais cliniques

1. Procédures et délais combinés et harmonisés

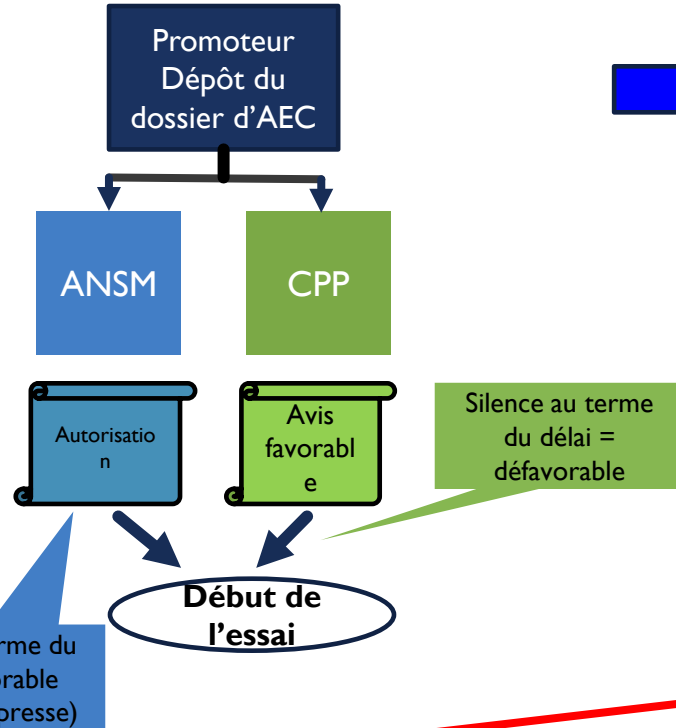
2. Lisibilité de l'adaptation du droit national au Règlement

3. Harmonisation

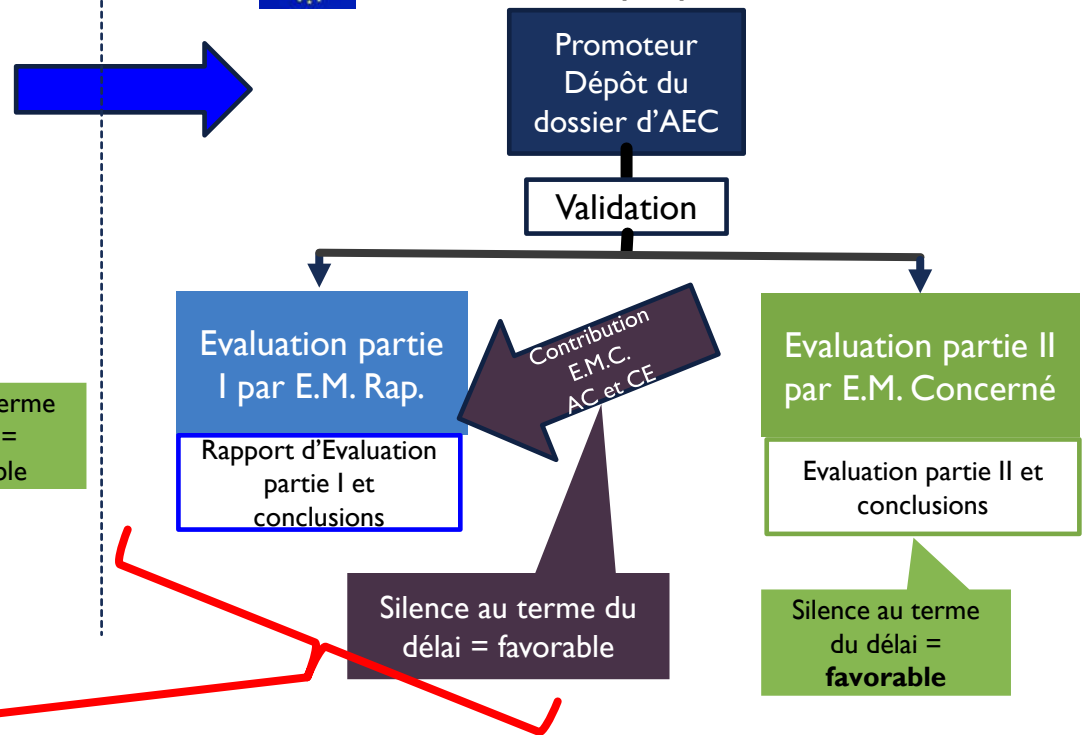
- Exemple des populations protégées par la loi
- Protection des données
 - Clarification sur les pièces à verser au dossier / données recueillies
 - Base légale RGPD

I. Procédures et délais combinés et harmonisés

 Loi « Jardé » sous directive 2001/20



 RÈGLEMENT (UE) No 536/2014



Le promoteur peut démarrer l'essai avec une autorisation tacite du C. d'éthique et de l'AC d'un E.M. concerné

- ➡ **Situation Inconfortable : mise en pace d'une organisation et d'un fonctionnement adaptés**
- ➡ **Légalité de cet avis : UE Q&A: What are the legal warranties for the validity of decisions by tacit approval?**

2. Lisibilité de l'adaptation du droit national au Règlement



Article L1124-1

(...) Sont applicables aux essais cliniques mentionnés (...) ainsi que les dispositions des articles L. 1121-10, L. 1121-11, L. 1121-13, L. 1121-14, L. 1121-16, L. 1121-16-1, L. 1123-10, L. 1126-1 à L. 1126-12, L. 5121-1-1, L. 5125-1 et L. 5126-1. Ces essais sont interdits sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

Projet élaboré par la DGS, Nov 2021

Quels articles du code de la santé publique restent applicables aux essais cliniques de médicament régis par le règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament (CTR)

I / Articles de la partie législative

Version actuelle du code de la santé publique

Modalités d'application de ces dispositions pour les essais cliniques de médicaments (EC) encadrés par le règlement européen 2014/536 (CTR)

Article L.1121-5

Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches mentionnées aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 que dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l'enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal.

Ne s'applique pas en application de l'article L.1124-1

2 / Articles de la partie réglementaire

Nécessité de :

1. Recueil des textes applicable exhaustif et autoportant
2. Guide(s) d'interprétation (voir suite)

Disposition Code de la santé publique	Disposition « REC »	Disposition applicable
Article L.1121-1 :		
I / Articles de la partie législative		
Article L.1126-12 :		
2 / Articles de la partie réglementaire		

Proposition de complément

3. Harmonisation des lignes directrices d'éthique et de protection

3.1. Adaptation du droit national au Règlement : populations protégées (1/2)

Code de la santé publique	Règlement européen	
Article L.1121-5 : Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent	Article 33	
Article L.1122-2 II, les mineurs ; « le consentement, lorsqu'il est requis, est <u>donné par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale</u> »	Article 32	« a) le consentement éclairé de <u>leur</u> représentant désigné légalement a été obtenu; »
Article L.1121-8 : Les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection juridique	Article 31	
Article L.1121-8-1 : Les personnes non affiliées à un régime de SS ou bénéficiaires		Dérogation par CPP impossible
Article L1124-1 : Ces essais sont interdits sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.		



3. Harmonisation des lignes directrices d'éthique et de protection

3.1. Adaptation du droit national au Règlement : populations protégées (2/2)

Code de la santé publique	Règlement européen	
Article L1121-6 Article L.1122-1-3 : Info / Cst essais cliniques dans des situations d'urgence	Article 35	« b) penser que la participation à l'essai (...) produire un bénéfice direct pertinent sur le plan clinique pour le participant, entraînant une amélioration (...) »



Nécessité de :

1. Recueil des textes applicable exhaustif et autoportant
2. Guide(s) d'interprétation

3. Harmonisation des lignes directrices d'éthique et de protection

3.2. Adaptation du droit national au Règlement : Protection des données

Éléments considérés par le CPP pour rendre son avis

France :

Art. 1123-7 : ne s'applique pas en vertu de l'article L.1124-1

REC :

Art. 7 : Chaque État membre concerné évalue, pour son territoire, la demande au regard des aspects suivants: (...) d) la **conformité avec la directive 95/46/CE [Règlement (UE) 2016/679]**;

RGPD

- **Art. 5, Principes relatifs au traitement des données à caractère personnel**

1. Les données à caractère personnel doivent être:

c) adéquates, pertinentes et **limitées à ce qui est nécessaire** au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées (minimisation des données);

3. Harmonisation des lignes directrices d'éthique et de protection

3.2. Protection des données : interprétation du règlement

1. Données recueillies dans le cadre de l'essai :

- Annexe I ne prévoit pas explicitement la liste des données recueillies
- Partie I du dossier :

- **D. Protocole**

r) une description des **procédures d'identification des données considérées comme** des données source et devant être inscrites directement dans les cahiers d'observation;

ak) une description des **dispositions prises pour se conformer aux règles en vigueur relatives à la protection des données à caractère personnel**, et notamment des modalités techniques et organisationnelles qui seront appliquées afin d'empêcher l'accès non autorisé, la divulgation, la diffusion, la modification ou la perte d'informations et de données à caractère personnel traitées;

Pièces à remettre dans le dossier

- « Patient facing documents » (recrutement, information, consentement...)
- Données recueillies et types de supports (eCRF, questionnaire, ePRO...)



Projet de Q&A européen

3. Lignes directrices d'éthique et de protection harmonisées

3.2. Protection des données :

2. Bases Juridiques



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Health systems and products
Medical products – quality, safety and innovation

Question and Answers on the interplay between the Clinical Trials Regulation and the General Data Protection Regulation

This document aims to explain the interplay between the Clinical trials Regulation (EU) 536/2014¹ and the General data protection Regulation (EU) 2016/679², hereinafter the GDPR.

It will be relevant only when the clinical trials Regulation becomes applicable except for question 11 which explains the current situation under the Clinical Trials Directive³.

This document is provided by the Commission services for information purposes only. It does not contain any authoritative interpretation of EU law, in particular EU acts referred to in it, and it does not constitute a decision or position of the Commission. It is without prejudice to any such decision or position of the Commission and to the powers of the Court of Justice of the EU to interpret EU law in accordance with the EU Treaties.

Neither the European Commission nor any person acting on behalf of the European Commission is responsible for the use which might be made of the information in this paper.

This guideline reflects the state of play after the consultation of the European Data protection Board⁴.

https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb_opinionctrq_a_final_fr.pdf

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/qa_clinicaltrials_gdpr_en.pdf

3. Lignes directrices d'éthique et de protection harmonisées



3.2. Protection des données : Bases Juridiques

Table des matières

1. Introduction
2. Base juridique pour le traitement des données à caractère personnel
au cours d'un protocole d'essai clinique (utilisation principale)
 - . 2.1. Opérations de traitement liées aux finalités que sont la **fiabilité et la sécurité**
 - . 2.2. Opérations de traitement **purement liées aux activités de recherche**
3. **Utilisation secondaire des données des essais cliniques en dehors du protocole de l'essai clinique à des fins scientifiques**
4. Conclusion

[illegible][illegible][illegible]

-

[illegible][illegible]

3. Lignes directrices d'éthique et de protection harmonisées

3.2. Protection des données : Bases Juridiques



En résumé :

- ❑ Utilisation principale des données à caractère personnel **au cours du protocole**
 - Opérations de traitement liées aux finalités que sont la **fiabilité et la sécurité**
Base = **obligation[s] légale[s] [auxquelles] le responsable du traitement** est soumis (RGPD article 6 §1.c)) lu conjointement avec l'article 9 §2, point i).
 - Opérations de traitement **purement liées aux activités de recherche**
Base = mission **d'intérêt public** (RGPD article 6 §1.e)
ou **intérêts légitimes** du responsable du traitement (RGPD article 6 §1.f)),
lus conjointement avec RGPD article 9 §2 points i) ou j ;
[ou **consentement explicite** de la personne concernée (RGPD art. 6 §1. a)),
lu conjointement avec l'article 9 §2 point a)],
- ❑ Utilisation secondaire des données des essais cliniques **en dehors du protocole de l'essai clinique** à des **fins scientifiques** : bases intérêt public, intérêts légitimes, cst expl.

3. Lignes directrices d'éthique et de protection harmonisées

Adaptation de l'interprétation du RGPD : Bases légales

Projet de recommandation CNRIPH

Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine

Interaction entre le règlement relatif aux essais cliniques et le règlement général sur la protection des données (RGPD) Version 4, 8 février 2022

Le comité européen de la protection des données (CEPD) - au vu du règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 «RGPD» et du Règlement (UE) 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments – a publié un avis le 23 janvier 2019¹ qui préconise la base juridique pour le traitement des données à caractère personnel au cours d'un protocole d'essai clinique. Cet avis a été repris par la Commission européenne dans un document 'Question and Answers on the interplay between the Clinical Trials Regulation and the General Data Protection Regulation'².

Cette base juridique avait été annoncée dans les documents 'RGPD et recherches impliquant la personne humaine : clarification sur le choix de la base légale' et 'outil d'aide à la rédaction d'un document d'information à l'attention des participants à une recherche impliquant la personne humaine', déposés sur le site de la CNRIPH <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph>.

Le présent document explique les considérations de l'avis du CEPD et résume ses dispositions, qui distinguent :

- . dans son chapitre 2, le traitement des données à caractère personnel au cours d'un protocole d'essai clinique (**utilisation principale**)
- . dans son chapitre 3, l'**utilisation secondaire** des données des essais cliniques en dehors du protocole de l'essai clinique à des fins scientifiques.

1. Le traitement des données à caractère personnel au cours d'un protocole d'essai clinique (utilisation principale)

L'**'utilisation principale'** des données des essais cliniques couvre toutes les opérations de traitement liées à un protocole d'essai clinique donné tout au long de son cycle de vie, du début de l'essai à la suppression au terme de la période d'archivage.

Mais toutes les opérations de traitement relatives à cette **'utilisation principale'** des données des essais cliniques n'ont pas la même finalité et ne relèvent pas de la même base juridique.

Il faut distinguer :

- . les opérations de traitement liées aux finalités d'évaluation de médicaments selon des normes de qualité et de sécurité, qui nécessitent des données fiables et robustes pour cette évaluation (voir § 1.1.)
- . des opérations de traitement « purement liées aux activités de recherche » (voir § 1.2.).

1.1. Opérations de traitement liées aux finalités d'évaluation de médicaments selon des normes de qualité et de sécurité, qui nécessitent des données fiables et robustes pour cette évaluation

Secrétariat de la CNRIPH : Direction Générale de la Santé C/O Bureau PPI

14, avenue Duquesne, 75007 Paris - ds-cnriph@santeparis.fr

Président : ds-cnriph-president@santeparis.fr Vice-Président : ds-cnriph-vicepresident@santeparis.fr

NOUVEAU RÈGLEMENT EUROPÉEN DES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS

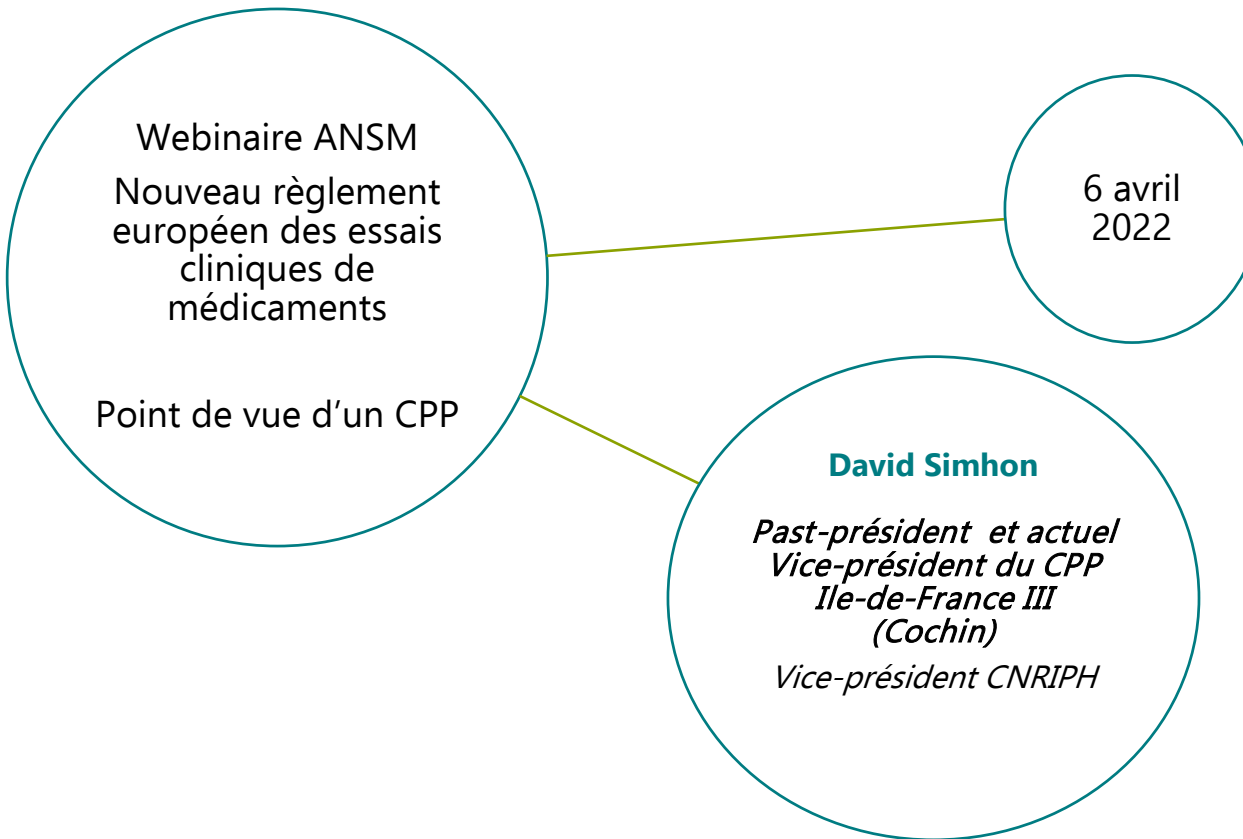
Merci pour votre attention



06 avril 2022

Pierre-Henri BERTOYE, CNRIPH
dgs-cnriph-president@sante.gouv.fr

Introduction



Loi Jardé

- **Cadre fixe et rassurant : même texte pour toutes les RIPH.**
- **Guichet unique (CPP + ANSM pour catégorie 1).**
- **Appréciation de la recherche en fonction du risque encouru (catégories 1, 2 et 3).**

Le Règlement Essai Clinique balaie nos habitudes.

Partie I « Scientifique »

Partie II « Ethique »

Partie I « Scientifique »	Partie II « Ethique »
a) Analyse bénéfices / risques (notamment sécurité du médicament)	a) Consentement éclairé
b) Conformité avec les exigences en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires	b) Rétribution ou indemnisation des participants
c) Conformité avec les exigences d'étiquetage	c) Modalités de recrutement des participants
d) Caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur	d) Protection des données personnelles
	e) Moyens humains et matériels
	f) Compensation des dommages

Article L. 1124-1 du CSP :

« Les essais cliniques de médicaments sont régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014.

L'autorité compétente pour effectuer l'évaluation de la partie I du rapport d'évaluation prévue à l'article 6 de ce règlement est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

L'évaluation de la partie II prévue à l'article 7 de ce règlement relève de la compétence et de la responsabilité des comités de protection des personnes mentionnés aux articles L. 1123-1 et L. 1123-16. »

A noter : les documents patients (carnets et cartes du patient, questionnaires etc.) restent dans l'évaluation CPP. Ils doivent donc figurer dans la Partie II et être traduits en français.

Premiers retours sur expérience : à défaut d'onglet spécifique, ces documents sont généralement déposés dans l'onglet « note d'information patient et consentement » de la partie II du dossier (point en cours de discussion au niveau UE).

Délais contraints

Partie I (ANSM)

Evaluation (45 jours) :

- Evaluation initiale par l'EMR (26 jours)
- Coordination avec les autres EMC (12 jours)
- Consolidation réalisée par l'EMR (7 jours)

Partie II (CPP)

Evaluation initiale (45 jours)

Informations complémentaires (31 jours) :

- 12 jours maximum pour la réponse du promoteur
- 19 jours pour l'évaluation

Le silence gardé par le comité au terme de ce délai vaut acceptation de la demande. (article R. 1124-6 nouveau du CSP)

Place du CPP dans la Partie I

Constat partagé (je pense) : il reste primordial que le CPP puisse donner son avis sur la Partie I.

« Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique »

« Un essai entrepris sur des bases scientifiques insuffisantes en l'état des connaissances du moment est contraire à l'éthique ; d'abord, il impose à des patients des contraintes inutiles, ensuite et surtout, il peut conduire à des conclusions erronées, qui lèseront des patients futurs. »

Avis n° 2 du CCNE, du 9 octobre 1984.

« Il ne peut y avoir d'analyse « éthique » d'un projet sans compréhension des données scientifiques qui le sous-tendent, sauf à se livrer à un exercice ésotérique et purement spéculatif. »

Lemaire F. La mission des Comités de protection des personnes en France : ni éthique, ni scientifique ? Med Sci (Paris) 2005; 21 : 876 – 879.

Expertise complémentaire

L'expertise respective de l'ANSM et des CPP sur l'aspect scientifique de la recherche n'est

ni contradictoire,

ni redondante,

mais complémentaire.

ANSM : méthodologistes et pharmacologues de grande compétence

CPP : apporte l'œil du clinicien,

celui du patient,

et même celui du naïf.

Coordination

Volonté du Ministère d'associer les CPP à l'évaluation de la Partie I.

Article R. 1124-10 nouveau du CSP :

*« Lorsqu'il examine le dossier, le comité de protection des personnes peut formuler, à destination de l'autorité compétente, **des observations** en lien avec l'éthique sur des éléments relevant de la partie I prévue à l'article 6 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné, dans un délai de 22 jours à compter de la date de validation de la demande mentionnée au 6 de l'article 5 de ce règlement. »*

L'ANSM porte l'évaluation de la Partie I,

mais le CPP peut lui communiquer des observations sur les aspects scientifiques du dossier.

Ce qui nécessite une coordination CPP / ANSM.

L'enjeu est là : comment s'adapter ?

Quelques pistes.....

Rapports ?

Adapter nos rapports pour coller au mieux au Règlement et permettre de « scinder » les analyses ?

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

ILE DE FRANCE III

Hôpital Tarnier-Cochin, 89 rue d'Assas 75006 Paris - Tel : 01.46.33.68.67 - Fax : 01.46.33.70.46

Email : cpp.iledefrance3@orange.fr

Rapport scientifique Recherche sur un médicament « Règlement Essai clinique »

Dossier CPP :

Réf. RIPH2G :

Titre de la recherche :

Nom du rapporteur / de l'expert :

Date du rapport :

Le rapporteur / l'expert déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts de nature à influencer son évaluation. ☐

La recherche inclut-elle des mineurs de moins de 16 ans ? ☐

« Partie I »

I/ Résumé du projet de recherche : objectifs, schéma de l'étude :

II/ Evaluation de la balance bénéfice / risque :

III/ Pertinence de l'essai clinique (notamment par rapport à :

1° la représentativité des groupes de participants à l'essai clinique par rapport à la population à traiter ou, à défaut, des explications et des justifications sur la répartition des participants par sexe et par âge et, si les individus d'un sexe ou d'un groupe d'âge spécifique ne sont pas inclus dans des essais cliniques ou sont sous-représentés dans ces derniers, une explication des raisons et une justification de ces critères de non-inclusion ;

2° l'état actuel des connaissances scientifiques,

3° le fait que l'essai clinique ait été recommandé ou imposé par les autorités réglementaires chargées de l'évaluation et de l'AMM de médicaments).

IV/ Aspects méthodologiques et biostatistiques :

Délais ?

Adapter nos délais pour se coordonner avec l'Agence ?

Article R. 1124-10 nouveau du CSP :

*« Lorsqu'il examine le dossier, le comité de protection des personnes peut formuler, à destination de l'autorité compétente, des observations en lien avec l'éthique sur des éléments relevant de la partie I prévue à l'article 6 du règlement du 16 avril 2014 susmentionné, **dans un délai de 22 jours** à compter de la date de validation de la demande mentionnée au 6 de l'article 5 de ce règlement.*

Si l'autorité compétente a adressé une demande d'informations complémentaires au promoteur, le comité de protection des personnes peut transmettre les observations en lien avec l'éthique sur les réponses apportées par le promoteur dans un délai de 10 jours suivant leur réception. Les dispositions des deuxième et troisième alinéas de l'article R. 1124-8 s'appliquent à l'évaluation par le comité des réponses apportées par le promoteur. »

L'expérience du Covid nous a appris à dématérialiser les réunions et à travailler dans des délais extrêmement rapides.

Lors de la crise : délai moyen d'examen des dossiers par les CPP de moins de 15 jours pour les recherches liées au Covid-19.

Il ne faut pas confondre sprint et marathon. De tels délais ne sont pas tenables sur le long cours (les membres des CPP restent des bénévoles).

Cependant, avec deux séances par mois + possibilité de séances dématérialisées, cette coordination devrait être réalisable.

Moyens ? (1)

Augmentation du nombre de membres de CPP.

**+ Facilitation du recrutement via un élargissement des catégories
(Article R. 1123-4 nouveau du CSP).**

**Les CPP comprennent maintenant trente-six membres maximum,
toujours répartis en deux collèges, composés chacun de 18 membres.**

Collège 1

- a) Huit personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche impliquant la personne humaine, dont au moins quatre médecins et deux personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie.**
- b) Deux médecins spécialistes de médecine générale.**
- c) Deux pharmaciens hospitaliers.**
- d) Deux auxiliaires médicaux.**
- e) Quatre membres « joker ».**

Collège 2

- a) Deux personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions d'éthique.**
- b) Quatre personnes qualifiées en raison de leur compétence en sciences humaines et sociales ou de leur expérience dans le domaine de l'action sociale.**
- c) Quatre personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique.**
- d) Six représentants des associations agréées de patients et d'usagers du système de santé.**
- e) Deux membres « joker ».**

NB : Chaque comité comporte parmi ses membres une personne qualifiée en matière de protection des données, (indifféremment dans le collège 1 ou 2).

Moyens ? (2)

Création d'une cellule de coordination nationale d'appui au CPP.

Evolution de l'agent comptable unique créé en 2019.

Création d'une cellule de coordination des comités de protection des personnes et du groupement comptable des comités de protection des personnes (Arrêté du 24 janvier 2022).

La cellule comporte un pôle de coordination des comités de protection des personnes, chargé d'assurer les missions de démarche qualité et d'animation.

Trois postes ouverts :

ARC bilingue,

Responsable administratif,

Juriste.

Mission de la cellule

- 1. Appui à la mise en place des règlements européens.**
- 2. Animation du réseau des CPP (réponse aux questions des Comités, résoudre les difficultés de fonctionnement, aider les CPP sur les questions RH...).**
- 3. Participation à la démarche qualité (qualité et harmonisation des pratiques, en lien avec la CNRIPH).**
- 4. Communication et relations extérieures (états des lieux des questions des CPP / activité stat des CPP / appui dans les relations avec ARS et les établissements de rattachement).**

Difficultés ?

- **Décorrélation possible entre l'analyse de la Partie I et celle de la Partie II (article 11 du Règlement) :**

« À la demande du promoteur, la demande d'autorisation d'un essai clinique, son évaluation et la conclusion y afférente sont limitées aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation.

*Après notification de la conclusion relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation, le promoteur peut, **dans un délai de deux ans**, déposer une demande d'autorisation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation. »*

- **Nécessite de « garder en mémoire » l'analyse Partie I.**

En conclusion

En définitive, le travail des CPP reste et restera fondamentalement le même.

Chaque dossier reste unique

**Chaque dossier restera examiné individuellement,
dans sa composante scientifique et éthique,
et de manière pluridisciplinaire.**



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Premier bilan et premiers pas avec CTIS

Direction des autorisations – Pôle Essais Cliniques

PHASE DE TRANSITION

TRANSITION progressive

- ➔ Coexistence pendant 3 ans des 2 législations (Directive 2001/20/CE et Règlement)
- ➔ 3 périodes:
 - **Jusqu'au 31 Janvier 2023** : dépôt AEC selon règlement sur la base du **volontariat** des promoteurs
 - **A partir du 1^{er} Février 2023 jusqu'au 31 Janvier 2025** : dépôt AEC selon **règlement uniquement**
 - **A partir du 1^{er} Février 2025**: application du règlement à tous les EC médicaments quelle que soit la date de leur dépôt

A noter

- Transition études « Loi Jardé » vers le Règlement avant le 31 Janvier 2025 requise pour les EC ayant encore des sites actifs au 31 Janvier 2025
- Dépôt MSA sous Règlement **uniquement** si AEC déposé sous Règlement ou si transition préalable de l'EC vers le Règlement

Supports:

- Module de formation de l'EMA n°23
- Transition of Clinical Trials to Regulation (EU) No. 536/2014 [CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) No. 536/2014] (CTFG version 24 d'Avril 2018)
- Q&A Clinical trials Regulation (EU) No. 536/2014 (Version 5) [Janvier 2022]

Premier retour d'expérience sur les dossiers déposés sur CTIS

CTIS newsflash

INDICATEURS CLES

Depuis le 31 Janvier 2022 :

☐ **Nombre de dossiers en cours de *préparation* dans CTIS**

→ **278** *au 27 Mars 2022*

☐ **Nombre de dossiers en cours d'*évaluation* dans CTIS**

→ **26** *au 01 Avril 2022*

Dont : 6 dossiers impliquant la France (5 multinationaux + 1 mono-national)

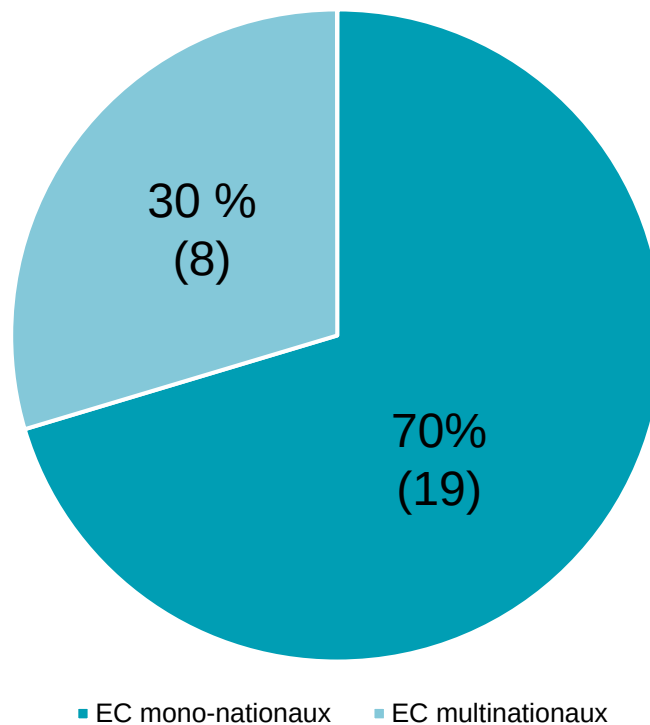
- 1 dossier essai multinational de transition (ex. VHP)
- 3 dossiers soumis par des promoteurs industriels et 3 par des académiques
- France = EMC sur les 5 dossiers multinationaux

☐ **Nombre de dossiers *autorisés* dans CTIS = 1** le 31 Mars 2022

27 dossiers déposés dans CTIS

Depuis le 31 Janvier 2022 jusqu'au 01 Avril 2022

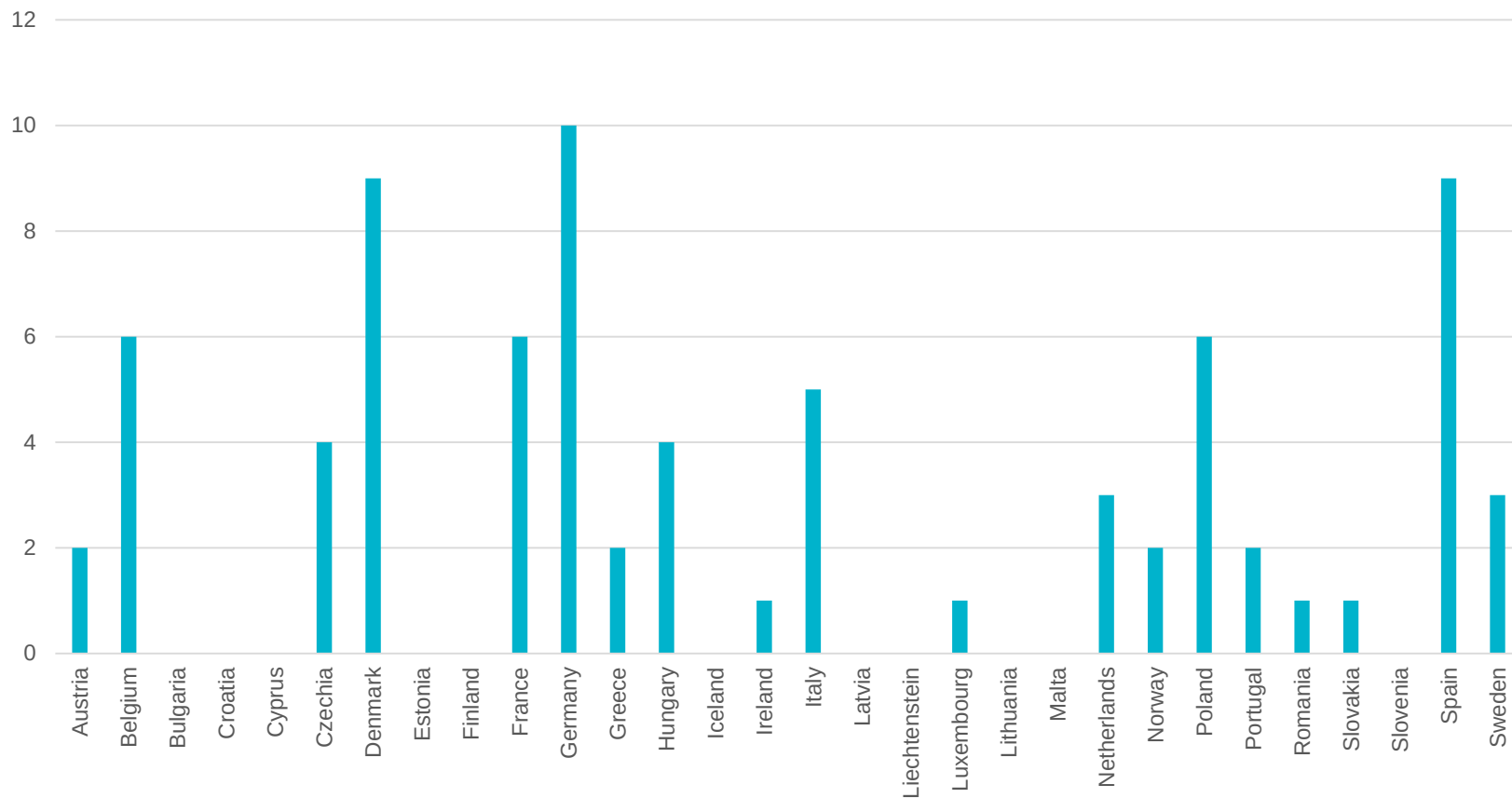
Demandes d'AEC déposées dans CTIS



27 dossiers déposés dans CTIS

Depuis le 31 Janvier 2022 et jusqu'au 01 Avril 2022

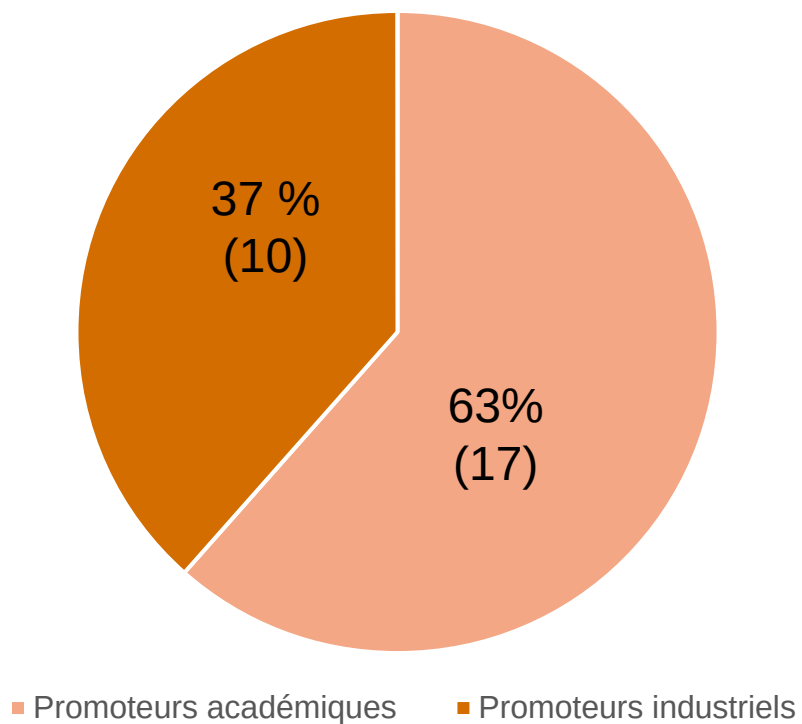
Répartition des dossiers CTIS par Etat Membre



27 dossiers déposés dans CTIS

Depuis le 31 Janvier 2022 et jusqu'au 01 Avril 2022

Demandes d'AEC déposées dans CTIS





Liens utiles

Clinical Trials Information System (CTIS) newsflash

Clinical Trials highlights

<https://www.ema.europa.eu/en/news-events/publications/newsletters>

Clinical Trials Information System : training and support

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support>

Clinical Trials Information System (CTIS) : online modular training programme

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>

Sponsor Handbook (EMA/299895/2021)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook_.pdf

Enjeux de la validation

Au 05 Avril 2022:

6 dossiers impliquant la France
dont
3 dossiers en cours de validation et 3 dossiers validés

Principes généraux de la validation

L'ETAPE DE VALIDATION repose sur 2 évaluations :

L'essai clinique proposé entre dans le champ d'application du Règlement ?
(scope)



Vérification du **champ d'application** de la demande

- le Règlement s'applique à tous les EC conduits dans l'UE
- ne s'applique pas aux études non interventionnelles

Le dossier de demande est complet conformément à l'annexe I du Règlement ?
(Complete)



Vérification de la **complétude** du dossier (cf. Annexe I du Règlement) en particulier :

- Les documents s'ouvrent et correspondent au champ dans lequel ils sont téléchargés
- Le protocole et la BI sont rédigés sous une forme facilement accessible et consultable (pas d'image scannées)
- La cover letter permet d'identifier toutes les caractéristiques particulières du dossier et est signée par le promoteur ou un représentant (EN)
- Tous les ME (dont comparateur et placebo) et MA sont listés dans CTIS [Formulaire EU « dématérialisé »]
- Le dossier des ME (dont comparateur et placebo) et MA sont complets (documentation Q, NC et C en accord avec les informations décrites dans le protocole)

Spécificités pour les essais de transition

- La **cover letter** comprend :

Déclaration du promoteur sur le fait que le protocole ne présente **pas de différence substantiellement significative** entre les EMC et liste les dates de la dernière autorisation du protocole pour chaque EMC

Engagement sur le fait que tous les documents de la Partie I du dossier sont **identiques aux dernières versions autorisées sous Directive** (BI et DME ou RCP) : fournir date et version des documents précédemment autorisés

- Aucune procédure ne doit être en cours d'évaluation (au niveau AC ou EC)

- 2 options pour la présentation du **protocole** :

Protocole harmonisé

Protocole identique dans tous les EMC (ie soumettre MSA avant l'essai de transition)

Protocole consolidé

Protocole identique dans tous les EMC avec possibilité de spécificités nationales présentées au sein même du protocole ou en annexe (~ requis spécifiques demandés par les EMC)

- **Contenu du dossier** :

- ✓ Documents listés dans l'Annexe I du Règlement mais non requis par la Directive peuvent être fournis à la prochaine MSA
- ✓ Le promoteur doit alors clarifier que ces éléments ont été précédemment évalués par l'AC et/ou le CPP et sont donc couverts par la conclusion de l'évaluation

Transparence / Publication

PRINCIPES

Base de données de l'Union contient les données et informations transmises *via* CTIS et est **accessible au public** sauf s'il convient de préserver leur confidentialité pour l'un des motifs suivants :

- Protection des données à caractère personnel
- Protection d'informations confidentielles à caractère commercial
- Protection de communication confidentielles entre les EM concernant l'élaboration des rapports d'évaluation
- La surveillance effective de la conduite d'un essai clinique par les EM

Concernant les **délais de publication**, ils sont fonction du type de documents concernés et des dérogations demandées par le promoteur (3 catégories possibles basées sur la phase de l'essai) :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-disclosure-rules-functional-specifications-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf

Catégorie 1 Phase I, Bioéquivalence et biosimilarité	Catégorie 2 Phase II et Phase III	Catégorie 3 Phase IV et essai à faible niveau d'intervention
--	---	--

CTIS permet de télécharger 2 versions de document : « *for publication* » et « *not for publication* ». Les versions de documents chargés dans le slot « *for publication* » ne doivent pas contenir de données personnelles.

➡ Enjeux de l'étape d'évaluation (partie rapport REG)

Note : l'EMA prépare une guidance pour assister les promoteurs et les autorités dans l'application des requis de transparence. Consultation publique prévue pour Q2 2022



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Canaux d'échanges et supports mis à disposition - Groupes de travail européens

Direction des Autorisations

06/04/2022

Canaux d'échanges et supports mis à disposition

- ◆ Website de l'ANSM avec pages spécifiques incluant:
 - une Foire Aux Questions
 - l'Avis aux Promoteurs → <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-relevant-du-reglement-europeen-sur-les-essais-cliniques-de-medicament>
 - Textes de référence sur Eudralex Volume 10
- ◆ Comité d'Interface avec Groupe de Travail 'Essais Cliniques'
- ◆ Guichet Usager pour toutes questions
<https://ansm.sante.fr/contact>
- ◆ Et le présent Webinaire!

Groupes de travail européens

- Plusieurs groupes européens mènent des travaux concernant l'implémentation du règlement:

- **CTCG**: Clinical Trial Coordination Group



- **CTAG** : Clinical Trial coordination and Advisory Group

- **CTEG**: Clinical Trial Expert Group



- Etablissement de Bonnes Pratiques par le CTCG:

- CTR-CTIS
- Safety

A decorative graphic consisting of a white diamond shape with a thin blue outline, positioned on the left side of the slide. The diamond is tilted and partially overlaps a large, solid blue shape that occupies the bottom right portion of the slide.

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.