

QUESTIONS	Réponse
<p>Suite à la mise à jour du document ci-joint « Questions &amp; Answers - Version 6.3 (Dec. 2022) », est-il possible de confirmer les modifications apportées à l'annexe II « Language requirements for Part I documents » ?</p> <p>Le résumé au protocole peut dorénavant aussi bien être soumis en anglais qu'en français ?</p> <p>Les « patient facing documents » (carnet patient, questionnaires patient...) soumis avec le protocole en partie I devront dorénavant être soumis en français ? Il avait été convenu précédemment que ces documents pourraient être soumis en anglais (cf. réponse à la question 1.24 (page 29)) ce qui est facilitateur pour la soumission de ce type de document dont la traduction est souvent tardive : « There is currently no legal basis in the CTR to request the submission of all patient facing documents in the part II documentation package and/or to require their translation. »</p> <p>Il n'est dorénavant plus nécessaire de traduire les champs CTIS (rendus publics) : « full and public titles, medical condition(s), main and secondary objectives, principal inclusion and exclusion criteria, primary and secondary endpoints » malgré l'article 3 de la Loi n° 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française ?</p>	<p>Les langues utilisées dans les différents documents sont les suivantes:</p> <p>- Synopsis: Anglais ET Français</p> <p>- Documents patients ou 'Patient facing documents' intégrés au protocole: Anglais ET Français</p> <p>- Champs CTIS 'application form': Anglais ET Français.</p>
<p>Suite à la mise à jour par l'EMA en Septembre dernier de certains des modèles du CTEG à utiliser pour les soumissions sous le règlement européen.</p> <p>• Concernant le CV : L'« EU CT number » est désormais requis sur le template ce qui induit que les investigateurs devront effectuer la mise à jour de ce champ dans leur CV à chaque essai soumis. Aussi pouvez-vous SVP nous indiquer s'il est envisageable de soumettre les CVs des investigateurs sans cette information (qui est bien souvent connue de manière tardive au moment de la préparation du dossier de soumission c'est-à-dire bien après les faisabilités) ?</p> <p>• Concernant les CV, DoI et Site suitability: La mention « However, this template is also relevant under Directive 2001/20/EC and may be used in advance of the Regulation applying. » a été supprimée. Pouvez-vous SVP nous confirmer que cela signifie que le template du CV notamment ne pourra être utilisé de manière anticipée pour nos études en cours (encore sous directive européenne) (par ex. lors de la mise à jour d'un investigateur principal) ?</p> <p>La signature n'est plus requise sauf si demandée par la législation nationale « The CTR does not require signing individual documents in the clinical trial application - a request for signature could however be subject to national legislation. » Ces documents (CV, DoI et Site suitability) doivent-ils être signés ou non ?</p>	<p>Il n'y a pas d'obligations légales explicite à faire figurer l'EU CT number dans un CV. Néanmoins il est fortement recommandé de compléter l'intégralité des champs du modèle de CV européen.</p> <p>Les templates mis à jour ne visent plus de manière spécifique les essais soumis sous directive. Néanmoins rien ne s'oppose à les adapter à ce qui exige la directive et à les utiliser dans vos dossiers en cours sous cette réglementation.</p> <p>Notez que le « site suitability template » a conservé cette phrase.</p> <p>Les exigences de signature sont présentées dans le guide « documents attendus en France concernant la partie II de dossiers de demande d'évaluation d'essais cliniques de médicaments ».</p>
<p>Le nouveau règlement européen réaffirme la nécessité de respecter les circuits propres à la pharmacovigilance pour les déclarations d'événements indésirables graves liés à des médicaments auxiliaires utilisés conformément à leur AMM.</p> <p>Qu'en est-il des déclarations des situations spéciales (grossesse / erreurs médicamenteuses y compris abus) vis à vis de ces mêmes médicaments auxiliaires utilisés conformément à leur AMM ? Doivent elles faire l'objet d'une déclaration auprès des CRPV ?</p>	<p>La pharmacovigilance s'applique aux médicaments auxiliaires avec AMM, pour les MA sans AMM, les dispositions VEC s'appliquent.</p>
<p>Suite au webinaire du 06/04/2022, l'ANSM précise que les situations spéciales (erreurs médicamenteuses / abus) liées à un médicament expérimental doivent faire l'objet d'une déclaration (SUSAR) s'ils répondent à la définition d'un SUSAR. Les situations spéciales étant par définition inattendues, peut-on traiter ces situations en fonction de la présence ou l'absence d'EIG. Plus précisément, une erreur médicamenteuse sans événement indésirable associé peut-il être uniquement traité via une gestion de non-conformité et mentionnée dans les rapports annuels de sécurité ? A contrario un abus entraînant un événement indésirable serait déclaré en SUSAR (même si l'événement ne constitue pas un EIG).</p>	<p>Seuls les effets indésirables graves suspectés et inattendus doivent être déclarés comme SUSARs. Si une erreur médicamenteuse ou un abus avec effet (mais ne répondant pas à la définition de SUSAR) ou sans effet indésirable grave survient et répond à la définition de serious breaches (gravité/fréquence), et/ou de faits nouveaux avec ou sans mesures de sécurité (EM avec impact potentiel sur la sécurité des participants), le promoteur doit déclarer ces événements dans CTIS conformément aux dispositions en vigueur.</p>
<p>En l'absence de contre-indication d'une grossesse vis-à-vis d'un médicament expérimental dûment justifié dans le protocole (recommandations du CTFG) une déclaration selon le circuit de la vigilance des essais cliniques est-elle requise? Si des médicaments auxiliaires sont administrés dans la recherche (utilisation conforme à leur AMM); la déclaration doit-elle se faire selon le circuit CRPV ? Le circuit doit-il être respecté s'il existe une contre-indication de grossesse dans les RCP des médicaments auxiliaires utilisés conformément à leur AMM ?</p> <p>4 – Abus / erreurs médicamenteuses et Serious Breaches</p> <p>Préciser quand un abus doit faire l'objet d'une déclaration dans CTIS. Uniquement selon le critère de sévérité (entraînant « Le décès, la mise en jeu du pronostic vital et le risque de déficit fonctionnel permanent chez la personne ») ou également pour des critères de sévérité moindre mais présentant une certaine fréquence ?</p> <p>Quel critère doit être pris en compte pour les déclarations d'erreurs médicamenteuses sans EIG associé ? (caractère potentiel du serious breaches)</p> <p>Gestion des rapports annuels de sécurité finaux</p>	<p>Déclaration des grossesses doit être faite selon le protocole si ne correspond pas à la définition de SUSARs MA</p> <p>Questions sur les EM sans EIG associé : Des éléments complémentaires sont nécessaires pour répondre à la 2ème question.</p>
<p>Depuis la mise à jour de l'avis au promoteur de février 2020, une clause sur la transmission des rapports de sécurité finaux fixe le délai à 60 jours suivant la fin de l'essai définitif comme le dernier suivi du dernier patient bien que le règlement européen n'impose pour sa part aucun délai pour le dernier rapport de sécurité : Seul l'envoi d'un rapport final incluant les données de la vigilance est demandé au plus tard un an après la fin de l'essai définitif comme étant la date du dernier suivi du dernier patient.</p> <p>Serait-il possible d'aligner les calendriers d'envoi des deux rapports (rapport de sécurité final et rapport de l'étude) afin de transmettre un rapport de sécurité final complet, réalisé suite à la clôture des derniers centres et se conformer au plus près à la norme ICH E2F.</p>	<p>Salon l'article 37 du règlement, la transmission du résumé des résultats doit être réalisée au plus tard 1 an après fin de l'essai ; le rapport final est à transmettre uniquement si étude utilisée dans le cadre d'une AMM</p> <p>-les RAS/ASR sont à transmettre au plus tard 60 jours après la DLP jusqu'à la fin du dernier essai clinique autorisé en Europe</p>
<p>Est-il prévu la mise en place d'un système d'alerte par mail lorsqu'une RFI est déposée sur la plateforme ?</p> <p>Le délai de déclaration des serious breaches dans CTIS va-t-il être augmenté ?</p> <p>En cas de déclaration d'une suspicion de serious breaches dans CTIS qui s'avère, après complément d'informations, ne plus être une SB, existe-t-il une possibilité de retrait de la plateforme ?</p>	<p>Non, il n'est pas prévu de système d'alerte suite au dépôt de RFI.</p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol_en.pdf">Suivre https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol_en.pdf</a></p>
<p>La vigilance doit-elle être centralisée ou chaque pays en co-promotion doit-il assurer sa propre vigilance ? En cas de vigilance centralisée, comment gérer/respecter les spécificités de chaque états membres ?</p> <p>Une mention particulière « EC-VS » est à préciser dans au début de l'objet du mail lors des déclarations des SUSAR pour les recherches portant sur les volontaires sains.</p> <p>Dans certains cas (COVID, grossesse), une mention est également à placer au début de l'objet du mail.</p> <p>Y a-t-il un ordre à respecter en présence de plusieurs de ces critères (exemple un cas COVID dans une étude chez un volontaire sain ne portant pas sur le COVID)</p>	<p>Il n'y a pas de changement suivant le nouveau règlement dans la gestion de la vigilance des essais co-promus. Les co-promoteurs sont tous responsables de l'essai et peuvent désigner un responsable selon les aspects de la recherche.</p> <p>L'ordre des mentions 'EC-VS' et 'COVID' dans le nommage des mails n'a pas d'importance. Pour rappel la mention 'COVID' concerne les déclarations des SUSARs survenant dans les essais cliniques portant sur le traitement du COVID (et pas les cas de COVID) et autorisés selon la loi Jardé.</p>
<p>Tous les cas COVID sont-ils toujours à déclarer sans délai ?</p>	<p>Les dispositions actuelles sont toujours en vigueur concernant les SUSARs survenant dans les essais COVID autorisés sous directive : les SUSARs doivent être déclarés sans délai par mail avec la mention COVID dans l'objet du mail. Ces dispositions ne concernent pas les essais autorisés sous règlement.</p>
<p>Les rapports annuels de sécurité et les Faits nouveaux (unexpected events) sont maintenant soumis aux autorités via le CTIS. Doivent-ils être adressés également aux comités d'éthique concernés ? Pour les CPP français, la plateforme SI RIPH est-elle toujours applicable pour l'envoi de telles informations ?</p>	<p>Les données de sécurité ne sont pas à transmettre au CPP sauf dispositions particulières concernant les essais de 1ère administration menés en France chez des volontaires sains</p>
<p>Le protocole des essais cliniques est soumis dans la Part I du CTIS. La partie éthique du protocole est-elle revue par les CPP ?</p>	<p>Suivant l'article R 1124-10 du CSP, il existe une coordination ANSM/ CPP sur l'évaluation de la Partie I et formulation des observations en lien avec l'éthique.</p>
<p>La plateforme EudraCT-Result est-elle toujours applicable pour déposer les résultats d'essais cliniques soumis sur le CTIS ?</p>	<p>La plateforme EudraCT-Result n'est plus en vigueur et seul le portail public CTIS est désormais utilisé.</p>
<p>Les promoteurs académiques d'essai clinique ne sont pas responsables de la mise à jour annuelle de la Brochure Investigateur. Plusieurs mises à jour de la BI sont parfois adressées au cours de la période d'un seul DSUR.</p> <p>En cas de modifications substantielles de la BI, il peut exister plusieurs versions de BI autorisées au cours d'un même DSUR.</p> <p>Quelle version de la BI doit-elle être utilisée pour évaluer les SUSAR de ce DSUR ?</p> <p>Quelle version de la BI doit-elle être téléchargée sur le CTIS (dans la section ASR Reporting) ?</p> <p>Selon les Q&amp;A du règlement EU la dernière version en vigueur doit être utilisée. Ceci semble en contradiction avec l'Avis aux Promoteur qui dit « En dépit des changements apportés aux IRS, les IRS effectives au début de la période couverte par le rapport servent d'IRS au cours de cette même période. ».</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>La BI avec le RSI en vigueur - c'est-à-dire, la BI autorisée au moment de la soumission de l'ASR dans un Etat Membre au moins où des essais cliniques sont en cours avec le médicament expérimental - doit être transmise avec, le cas échéant, la BI avec la mise à jour du RSI proposé suite à l'élaboration du DSUR.</p>
<p>En cas de modifications non substantielles apportées à une BI, la nouvelle BI ne pourra pas être déposée dans le CTIS.</p> <p>Pour certaines autorités hors-Europe (par exemple UK et Suisse), toute nouvelle BI, que les modifications soient substantielles ou non, doivent être soumises à l'autorité pour autorisation.</p> <p>Nous nous retrouvons donc dans le cas d'essais multi-pays avec une version de la BI N+1 autorisée en UK et en Suisse mais pas en France (car modifications non substantielles).</p> <p>Quelle version de la BI doit-on utiliser pour évaluer les SUSAR ?</p> <p>Quelle version de la BI devons-nous télécharger sur le CTIS (dans la section ASR Reporting) ?</p> <p>Faut-il transmettre la BI avec des modifications non substantielles aux sites d'investigation cliniques ?</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Avec le Nouveau règlement, il y a une harmonisation de la notion de substantialité (sauf spécificité nationale mais doit être réduite. Ainsi, en France, la notion de MSI n'existe plus). Il est possible de soumettre une Modification non-substantielle dans CTIS.</p> <p>La dernière version dans CTIS doit correspondre à la dernière version en vigueur du promoteur. Elle doit donc comprendre toutes les modifications, y compris celles répondant à la définition d'une MNS.</p> <p>Le promoteur effectue son évaluation des SUSAR par rapport au CSI contenu dans la dernière version autorisée dans CTIS. La version de la BI avec MNS à transmettre selon votre appréciation en précisant le caractère non substantiel. Mais transmission obligatoire en cas de MSA.</p>

<p>Selon les Q&amp;A du règlement EU, « SUSARs need to be reported to the EV database. Double reporting is to be avoided, unless the NCA has had a national requirement for direct reporting of SUSARs ».</p> <p>Quelles sont les exigences de l'ANSM pour la déclaration des SUSAR survenant dans les essais autorisés selon la Loi Jardé (essais en cours lors de la mise en application du règlement EU) et dans les essais autorisés selon le règlement EU ?</p>	<p>Pour les essais autorisés sous directive/loi Jardé, la double déclaration à Eudravigilance et par mail <a href="mailto:declarationsusars@ansm.sante.fr">declarationsusars@ansm.sante.fr</a> à l'ansm doit être réalisée ; cette déclaration à l'ANSM s'arrêtera au 2ème trimestre 2023.</p> <p>Pour les essais autorisés sous le Règlement européen, la déclaration des SUSARs est réalisée uniquement via Eudravigilance (module EVCTM)</p>
<p>Dans l'Avis aux promoteurs, il est demandé au promoteur de notifier dans Eudravigilance « toutes les suspicions d'EIGI liées à la même substance active (quels que soient sa forme pharmaceutique et son dosage ou l'indication étudiée), que celle des ME utilisés dans ledit EC, survenues au cours d'un EC conduit exclusivement dans un pays tiers. »</p> <p>Les essais conduits exclusivement dans un pays tiers ne possèdent pas de numéro EudraCT ou de numéro EU CTIS.</p> <p>Il est impossible de soumettre dans Eudravigilance un SUSAR sans un numéro d'enregistrement de l'étude au format européen.</p> <p>Dans le cadre du cross-reporting, comment peut-on déclarer les SUSAR des essais conduits dans un pays tiers sur Eudravigilance ?</p>	<p>Lorsque l'essai dans lequel le SUSAR est survenu n'a pas de numéro européen, il faut indiquer "Not applicable" ou, si un seul essai clinique en Europe, le numéro de l'essai concerné en Europe</p>
<p>Depuis la mise en place du CTIS, faut-il toujours déclarer les SUSARs uniquement sur Eudravigilance, y compris pour les essais en cours non encore enregistrés sur la plateforme CTIS (essais incluant la France comme pays participant) ?</p> <p>La validation des questions (recevabilité) du dossier est non homogène en fonction des dossiers déposés concernant la Partie II - Emplacement CTIS des documents requis. Une harmonisation de la revue ou des instructions sur l'emplacement à respecter pour les documents soumis, est-elle prévue ?</p> <p>Validation questions (recevabilité) du dossier : la revue des CVs en ligne est inhabituelle pour les CPPs. Le modèle de CV de l'EMA est-il obligatoire ?</p>	<p>Pour les essais cliniques autorisés sous le règlement européen, les SUSARs doivent être déclarés uniquement dans Eudravigilance (sauf pour ceux portant sur des essais cliniques menés en France chez des volontaires sains)</p> <p>A ce jour, la déclaration des essais cliniques autorisés en France selon la loi Jardé n'est pas modifiée : Eudravigilance et ANSM. La double déclaration est arrêtée au 2ème trimestre 2023.</p> <p>Partie II = nationale. Pour la France, suivre le guide de la DGS. Une actualisation de ce guide sera très prochainement publiée.</p> <p>Il est recommandé d'utiliser le formulaire du CTEG (Clinical Trial Expert Group): Investigator Curriculum Vitae template</p>
<p>Est-ce que des informations sur l'attribution des CPP par la DGS seront fournies ?</p>	<p>Il est prévu à terme que le nom du CPP soit renseigné dans le Final Assessment Report. Vous êtes vous invités à ce stade et si besoin à envoyer un mail motivé à l'adresse suivante: <a href="mailto:CGS-RBM@sante.gouv.fr">CGS-RBM@sante.gouv.fr</a></p>
<p>Faut-il soumettre le dossier médicament sur CTIS et le dossier IVDR sur la plateforme RIPH2G le même jour ?</p>	<p>Il faut en effet déposer ces dossiers le même jour. En premier lieu, le dossier médicament doit être déposé sur CTIS, puis en second lieu, le dossier DMDIV doit être déposé sur le SI en cochant bien qu'il s'agit d'une étude liée à un dossier médicament CTIS. Il faut alors renseigner le numéro du dossier CTIS sur le SI RIPH2G.</p>
<p>Le CPP qui sera tiré au sort pour le dossier médicament sur CTIS sera-t-il le même que celui qui reverra le dossier IVDR sur la plateforme RIPH2G ? Si oui, comment se fera l'attribution du CPP dans RIPH2G ?</p>	<p>Oui, le CPP attributaire sera la même si vous suivez bien la procédure décrite à la question précédente. L'attribution du CPP se fait comme d'habitude par tirage au sort.</p>
<p>En Annexe 2 du Guide pratique d'information pour les demandeurs (Version 7.0 du 26 Juin 2018 ci-joint) diffusé dans le cadre de la phase pilote au règlement européen, il existait des instructions sur le fond et la forme du résumé du protocole d'un essai.</p> <p>Existe-t-il (ou existera-t-il) des instructions similaires pour les études soumises sous le Règlement ? Sinon, la traduction du synopsis présente dans le protocole sera suffisante ?</p>	<p>Se référer à l'annexe 2 du Règlement.</p> <p>Et à la Question 5.8 du Q&amp;A "qu'est que doit contenir le résumé du protocole décrit à l'annexe I, D.24"</p>
<p>Lors du webinaire 1 de l'ANSM, il a été précisé que l'autorisation des PUI en cas d'opération de fabrication d'IMP assurée par les pharmacies des centres investigateurs était à soumettre en partie I du dossier.</p> <p>Dans le cas où de telles opérations de fabrication par les PUI auraient lieu en cours d'étude, c-à-d non soumises lors de la demande d'autorisation initiale, l'autorisation correspondante devra-t-elle être soumise en tant que modification substantielle pour autorisation ou uniquement pour information en tant que modification non substantielle mais utile aux fins de la surveillance de l'essai.</p>	<p>Si ce n'est pas prévu dans la demande initiale alors il s'agit modification du processus de fabrication du ME, la déclaration de PUI doit faire l'objet d'une MSA.</p>
<p>Un traitement - non Standard Of Care - donné en association d'un produit étudié peut-il être considéré comme nIMP sous le règlement, si aucun objectif de l'étude ne vise à l'évaluer seul au cours de l'étude ?</p>	<p>Suivant le Q&amp;A 1.17 : Les médicaments auxiliaires sont utilisés dans le cadre d'un essai clinique tel que décrit dans le protocole pour les traitements de fond, en tant qu'agents stimulants, médicaments de secours ou pour évaluer les critères d'évaluation, de secours ou pour évaluer les critères d'évaluation.</p> <p>Si le traitement est un "Non Standard of Care" alors l'association est étudiée (sous réserve du protocole).</p>
<p>Le tome II de l'avis aux promoteurs décrit les demandes de réexamen portant sur des éléments de la partie I, prévu à l'article 8.4 du règlement. Est-il prévu une mise à jour du CSP, comme cela a été fait pour la procédure de réexamen pour les éléments de la partie II ? Par ailleurs, le contenu du dossier attendu en appel sera-t-il décrit de manière plus détaillée ?</p>	<p>L'article L. 1124-1 du code de la santé publique précise au II que "I.-En cas de refus d'autorisation d'un essai prévu au paragraphe 4 de l'article 8 du règlement précité, le promoteur peut saisir d'une demande de réexamen les autorités suivantes :</p> <p>1° L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, lorsque cette demande porte sur des éléments relevant de la partie I prévue à l'article 6 du règlement mentionné ci-dessus ; "</p> <p>Selon l'article 13 du règlement européen, suite à un rejet d'autorisation (partie I), le promoteur doit redéposer son dossier sur le CTIS. Cela se comprend au regard du caractère européen de la partie I pour laquelle une procédure de recours nationale n'est donc pas justifiée.</p>
<p>Est-il possible de confirmer le calendrier de publication des parties IV et VII de l'avis aux promoteurs ?</p> <p>L'avis aux promoteurs sera-t-il traduit en anglais ?</p>	<p>La traduction en anglais de l'avis aux promoteurs n'est pas prévue.</p> <p>La publication des parties IV et VII est prévue durant le 2nd trimestre 2023.</p>
<p>Les Compte-rendus de comités d'interface avec le groupe de travail essais cliniques seront-ils mis à disposition sur le site Internet de l'ANSM, ou peuvent-ils être mis à disposition des industriels via le LEEM ?</p>	<p>Les Ordres du Jour et les Compte-rendus des réunions du Groupe de Travail 'Essais cliniques' émanant du Comité d'interface sont publiés sur le site internet de l'ANSM.</p>
<p>Vigilance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'article L1123.10 du CSP restant toujours applicable sous le règlement, est-il prévu une MAJ du décret datant du 26-déc-2016 modifié par le décret du 24-mars-2017 relatif aux modalités de notification des effets indésirables des faits nouveaux chez le volontaire sain (puisque nous comprenons que les modalités pour les volontaires présentant une affection seront régies uniquement par le règlement sans spécificités françaises).</li> <li>Des pseudo-SUSARs/ CT non SUSARs pourront-ils être demandés par l'ANSM sous le règlement ? Pour les études avec engagement de soumettre des pseudo-susars sous la directive, qu'en est-il de l'évolution de cet engagement après conversion ?</li> </ul>	<p>Aucune modification de la réglementation française n'est prévue à ce jour, les dispositions spécifiques concernant les essais menés en France chez des volontaires sains continueront à s'appliquer pour les essais cliniques autorisés.</p>
<p>Comment gérer des annexes de protocole spécifiques à un pays ? Des dossiers médicaments spécifiques à un pays également ? Est-il possible de les mettre en partie II ?</p>	<p>Le protocole est le document unique.</p> <p>Il n'y a pas de spécificité nationale.</p> <p>En effet il n'y a qu'une seule version du protocole commune à tous les Etats membres participants à un essai donné</p>
<p>Est-il possible de préciser les requis concernant les essais cliniques mixtes ?</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Cf réponses questions 25 et 26 au sujet des essais cliniques mixtes.</p>
<p>Documents à soumettre relatifs aux médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IMP : si un laboratoire partenaire fourni la molécule et ne souhaite pas transmettre l'IMP au promoteur, comment peut-il le fournir à l'autorité compétente (ANSM si étude nationale, ou autre MSC si multinationale) ?</li> <li>IMP : si le laboratoire peut fournir une « cross reference letter » (référence à un autre essai clinique avec l'IMP déjà autorisé), y-a-t-il des informations particulières à ajouter à cette lettre ?</li> <li>IMP : si un essai a déjà été autorisé en Europe avec un IMP, est-ce que le laboratoire peut y faire référence dans la crossreference letter. Est-ce que les MSCs communiquent entre eux ?</li> <li>IMP : dans le cas d'un IMP autorisé mais utilisé en dehors de l'indication des RCP, le règlement prévoit « if appropriate » (tableau ci-dessous) au niveau des parties non-cliniques et cliniques de l'IMP : comment interpréter cette information ? Est-ce que la fourniture des RCP est suffisante ?</li> </ul>	<p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-query-management-working-group-ctis-ctr_en.pdf">cf https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-query-management-working-group-ctis-ctr_en.pdf</a></p>
<p>Si un essai européen médicament a été autorisé sous la directive européenne (ancien régime), sans la France et est actuellement en cours.</p> <p>Si la France (ou un autre pays) veut participer à l'essai après le 31/01/2023, comment procéder ?</p>	<p>Il convient de transitionner l'essai puis de faire une demande d'ajout de la France comme nouvel Etat membre participant.</p>
<p>Dans la dernière version du Q&amp;A publiée en décembre (regulation5362014_qa_en.pdf(europa.eu)) il est mentionné que le synopsis peut être soumis en anglais, et pas nécessairement en français, cette information peut-elle être confirmée ?</p> <p>C Concernant la collecte d'information de type « origine ethnique » du participant, il était usuel lors des soumissions au niveau national de soumettre également un document justifiant de la collecte de cette information avec le rationnel scientifique. Est-il toujours nécessaire de soumettre ce type de document pour les essais en CTR ? Et si oui, à quel endroit sur CTIS ?</p>	<p>Il s'agissait en fait d'un erratum de la Commission Européenne et suivant la nouvelle publication Eudralex 10, il est bien précisé que le synopsis du protocole doit être en Anglais ET en Français.</p> <p>L'annexe I du règlement européen ne prévoit pas le dépôt de ce document. Néanmoins si ce document est nécessaire pour la protection des participants, il convient de le déposer dans la section "financial and other arrangement"</p>
<p>Lorsqu'un changement d'investigateur Principal a lieu sur un centre et qu'une Modification Substantielle est en cours de revue par les autorités compétentes sur la même étude, est-il possible de soumettre ce changement d'investigateur Principal au moment des réponses aux éventuelles assessments RfIs ? Ou faut-il nécessairement attendre la Modification Substantielle suivante ?</p> <p>Comment est-il possible de soumettre de façon urgente un changement d'investigateur Principal ou le déménagement d'un centre, de façon à ce que cela n'impacte pas la prise en charge du patient ? Car si une MS est déjà en cours, et qu'il faut attendre de soumettre l'information dans une nouvelle MS ensuite, cela peut prendre des mois et pourrait avoir un impact important sur la continuité d'un essai.</p>	<p>Dans cette situation, il est préférable de déposer une nouvelle Demande de Modification Substantielle. Cf pages (à partir page 37) concernant le dépôt de MS sur le CTIS au lien suivant : <a href="https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/regulation5362014_qa_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/regulation5362014_qa_en.pdf</a></p> <p>Il n'est possible techniquement de déposer une autre Modification Substantielle si la première n'est pas évaluée.</p>
<p>Concernant les dispositions financières et autre accord : quel est le niveau d'information attendu ? Une description des dispositions mises en place est-elle suffisante ou faut-il soumettre un draft finalisé de contrat (non signé) ?</p>	<p>Comme le prévoit le nouveau règlement, le document additionnel réunit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une brève description du financement de l'essai clinique ;</li> <li>Des informations quant aux transactions financières effectuées et aux indemnités versées aux investigateurs/au site en contrepartie de leur participation à l'essai clinique.</li> <li>La description de tout autre accord conclu entre le promoteur et le site est également présenté.</li> </ul> <p>En revanche, Les informations concernant les indemnités versées aux participants sont prévues dans le formulaire européen "Payment compensation template".</p>
<p>Précédemment, la fabrication de médicaments expérimentaux était soumise à la détention d'une autorisation gérée par chaque état membre (dans le cadre de la France, l'autorisation était gérée par les PUI et de l'autorisation ARS).</p> <p>Dans la nouvelle réglementation, il semblerait qu'il y ait une exception concernant les radiopharmaceutiques expérimentaux à usage diagnostique (art 61 §5 point b).</p> <p>Qu'en est-il pour les radiopharmaceutiques expérimentaux à usage thérapeutique car ils ne sont pas inclus dans cette dérogation ?</p>	<p>L'article 61.5.b ne vise pas les radiopharmaceutiques expérimentaux à visée thérapeutique.</p> <p>En cas d'essai clinique portant sur un radiopharmaceutique expérimental à visée thérapeutique fabriqué par une PUI en France, le promoteur devra fournir les autorisations visées à l'article R. 5126-9 du code de la santé publique</p>
<p>La soumission dans CTIS des documents patients relatifs aux objectifs exploratoires, est-elle requise ?</p>	<p>Non, la soumission dans CTIS des documents patients relatifs aux objectifs exploratoires, n'est pas requise.</p>

<p>Suivant les recommandations de la DGS, pour le document additionnel, il nous est possible de faire référence aux autres documents déposés: est-il ainsi nécessaire de fournir le document additionnel si l'ensemble des informations requises sont contenues dans les autres documents du dossier ?</p> <p>Dans le cadre d'une étude dont la Partie II n'est pas approuvée en France lors de la soumission initiale, il existe une procédure de recours. La demande de recours doit être effectuée 1 mois après réception de l'avis défavorable du comité, néanmoins, il faut également attendre l'autorisation de la Partie I. Est-il possible de revoir la procédure qui vise à attendre la fin d'évaluation de la partie I avant de pouvoir faire un recours sur la partie II en cas d'avis défavorable du CPP ?</p> <p>Le Règlement Européen (considérant N°26), incite les États membres à envisager d'adopter, pour les documents non destinés aux participants, une langue couramment comprise dans le domaine médicale. Ainsi, les questions émises par le CPP peuvent-elles être rédigées en anglais ? Cette rédaction directement en anglais permettrait aux promoteurs de répondre plus rapidement et ainsi respecter les délais.</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Les patient facing document doivent être déposés en Anglais ET en Français. De plus, il est en effet demandé de déposer le document additionnel par convention dans la section " financial and other arrangements".</p> <p>Effectivement, le promoteur dispose d'un mois pour déposer son recours sur le système SIRIPH2G à partir du dépôt de l'avis défavorable de la partie II sur le CTIS. Pour le moment, techniquement il faut aussi attendre l'avis de la partie I pour déposer le recours sur le RIPH2G mais cela est en cours de résolution et toutes les demandes de recours sont traitées au moyen de solutions de contournement si nécessaire.</p>
<p>L'inclusion de participants sous AME est possible dans le cadre de RIPH mentionnées aux 1° ou 2° de l'Art L. 1121-1, si le CPP l'autorise à titre dérogatoire (Art L. 1121-6-1 du CSP).</p> <p>Ces personnes ne pourraient donc plus bénéficier d'un accès à l'innovation dans le cadre d'essais régis par les dispositions du Règlement Européen (ArtL. 1124-1 du CSP).</p> <p>Une évolution de la loi est-elle attendue en vue de permettre l'accès à l'innovation pour ces sujets vulnérables ?</p> <p>De plus, qu'est-il prévu pour les RIPH autorisées et menées sous la Directive, dont le recrutement est toujours en cours avec autorisation à titre dérogatoire d'inclure des participants sous AME par le CPP, qu'ont-elles concernées par une procédure de conversion vers le Règlement Européen ?</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Un bénéficiaire de l'AME n'est ni assuré ni bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie français. Il ne peut donc pas participer à une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique sauf si le comité de protection des personnes l'autorise car :</p> <p>L'importance du bénéfice escompté pour le participant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;</p> <p>La recherche se justifie au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique. Dans ce cas, le risque prévisible et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minime.</p> <p>Pour les essais cliniques de médicaments relevant du règlement n° 536/2014 (REC), l'article L. 1124-1 précise que « Ces essais sont interdits sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime ».</p> <p>Donc un bénéficiaire de l'AME ne peut pas participer à un essai clinique de médicament régi par le REC.</p>
<p>Le nom du CPP désigné n'apparaissant pas dans le CTIS, la DGS (dgs-plateforme-rph@sante.gouv.fr, adresse à confirmer) doit-elle être sollicitée pour toutes les demandes de transition, dans les 24h après soumission au CTIS, afin de désigner un CPP si celui qui a examiné le dossier initial n'est pas dans la liste des CPP médicaments ?</p> <p>Quelle est la liste des documents à déposer dans le CTIS ? Les documents site suitability, conflict of interest, CV sont-ils nécessaires pour chaque centre? Est-il prévu une communication plus précise sur le « dossier historique » à déposer ?</p>	<p>Non, il n'est pas utile de solliciter la DGS. Le SIRIPH2G réattribue le dossier au CPP qui a évalué le dossier sous directive si c'est un CPP médicament. Le SIRIPH2G attribue aléatoirement ce dossier de transition à un CPP médicament si l'étude initiale a été évaluée par un CPP non médicament.</p> <p>Il convient de se référer au guide "Documents attendus en France concernant la partie II de dossiers de demande d'évaluation d'essais cliniques de médicament" qui sera très prochainement actualisé. Concernant le dépôt d'un essai transitionné, cf la FAQ européenne (notamment la page 106 sur les essais transitionnés) <a href="https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/regulation5362014_qa_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/regulation5362014_qa_en.pdf</a>.</p>
<p>CTIS : Les documents d'information et consentement ne comportent donc pas l'identité des CPP, est-ce acceptable puisque c'était prévu dans la trame type ?</p>	<p>Le formulaire européen "Recruitment and Informed consent procedure template" ne prévoit pas d'encadrer mentionner le nom du CPP. Néanmoins, des discussions sont en cours pour que le nom du CPP soit mentionné directement dans le FAR (rapport d'évaluation de la partie II).</p>
<p>Dans le cadre de l'implémentation du nouveau règlement européen, est-il possible de donner des exemples d'études entrant dans le cadre des Low Interventional Clinical Trials ? Si une intervention est prévue dans un protocole chez une population recevant un traitement particulier déjà prescrit en pratique courante selon l'AMM (avant inclusion dans l'étude), mais qu'une intervention sans lien avec le traitement est prévue par le protocole, par exemple un exercice physique avec suivi sur une application de paramètres comme le nombre de pas, cela entre-t-elle dans la catégorie LICT ? Ou dans la catégorie loi Jardé RIPH2 ?</p> <p>Pour les études réalisées uniquement en France y a-t-il des particularités à prendre en compte lors de la soumission sur la plateforme CTIS ?</p>	<p>DRD : selon le REC, low interventionnel : ME ayant l'AMM + utilisé conformément à son AMM ou, si non, utilisation fondée sur des données probantes et étayée par des preuves scientifiques publiées sur la sécurité et l'efficacité de ce ME dans l'un des EMC + procédure supplémentaire pour les besoins de la recherche ne présentant que des risques ou contraintes minimales pour les patients par rapport à la prise en charge habituelle.</p> <p>Pas de définition au niveau européen de ces procédures, mais en son absence se référer aux arrêtés des RIPH 2 et 3 pour les exemples de procédures pouvant relever de la catégorie des Low interventionnel REC.</p> <p>Non, il n'existe pas de particularité pour les essais réalisés uniquement en France.</p>
<p>L'ANSM envisage-t-elle de maintenir un dispositif d'évaluation accéléré dit « fast-track » par rapport aux délais d'évaluation prévus dans le Règlement Européen à la manière de ce que d'autres autorités nationales ont mis en place (ex : Belgique) ? Si la substance d'un dispositif Fast Track était envisagé, serait-il possible d'ajouter les essais cliniques de développement précoce (Première Administration à l'Homme Volontaire Sain et oncologie phase 1 Volontaire Sain) dans le fast-track ?</p>	<p>Un projet de dispositif Fast Track est toujours considéré à ce stade. Les essais cliniques de phase précoce ne devraient pas être exclus du dispositif Fast track à l'exception des EC volontaires sains pour lesquels l'absence de bénéfice attendu pour les volontaires inclus, ne justifie pas une évaluation priorisée. Ceci pourrait cependant être reconsidéré dans des situations de crise exceptionnelle type COVID si la partie "Essai clinique Volontaires sains" est indispensable.</p>
<p>Concernant les dossiers de demande d'essais cliniques (CTA) et d'amendements de médicaments expérimentaux de thérapie innovante (MTI) sous le Règlement EU 536/2014, y a-t-il des différences avec le médicament, et plus particulièrement concernant : a) Les délais de traitements de demande d'autorisation ; b) La vigilance ; c) La durée d'archivage et lesquelles sont-elles ?</p>	<p>Dans le nouveau règlement, il n'y a pas de différence ni pour la vigilance, ni la durée d'archivage du dossier EC pour les EC sur les MTI. La durée d'instruction des demandes est prolongée de 50 jours.</p>
<p>Concernant un dossier de demande d'essai clinique (CTA) pour une étude de première administration à l'Homme (FIH) est-il possible de fournir des informations additionnelles pendant l'évaluation par exemple des résultats sur le lot GMP qui sera utilisé dans l'étude ? (ex : certificat d'analyse complet parfois non disponible au moment du dépôt pour les MTI notamment).</p>	<p>Considérant le stade de développement précoce dans la mise en place de certaines études de Première Administration à l'Homme il est acceptable dans certains cas de fournir les résultats de lots GMP avant inclusion des premiers patients. Des données supportives doivent néanmoins être présentées dans le dossier lors de la soumission initiale. En revanche, dans le cadre d'un AEC multinational, ce positionnement ne sera peut-être pas suivi par tous les pays européens.</p>
<p>Avec le règlement EU 536/2014 il semblerait que la définition de fin d'étude ait changé en « dernière inclusion du dernier patient de l'étude » par rapport à la Directive qui utilisait la Dernière visite du dernier patient sauf si il existait une autre modalité de fin d'étude dans le protocole. Comme le rapport de fin d'étude doit être envoyé un an voire 6 mois pour la pédiatrie après cette date de fin ; comment un rapport peut-il être envoyé sans les données de suivi des patients ?</p>	<p>CF Article 2.26 du Règlement : la "fin d'essai clinique" correspond à la dernière visite du dernier participant, ou un moment ultérieur défini par le protocole.</p>
<p>*Pouvez-vous confirmer que la mise à disposition des résultats simplifiés à faire pour chaque étude sous le Règlement EU 536/2014 doit être réalisée en langue du pays (puisque destiné aux patients) mais doit-on le mettre aussi en anglais sur le CTIS en particulier si l'étude est internationale ? Existe-il déjà un modèle (template réglementaire) pour rendre ces résultats simplifiés ? ou bien chaque promoteur développe son propre template ?</p>	<p>Suivant la question 10.12 du Q&amp;A : le promoteur doit soumettre dans CTIS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un résumé des résultats de l'essai clinique, conformément à l'annexe IV du règlement sur les essais cliniques (anglais accepté)</li> <li>- un résumé destiné au public, conformément à l'annexe V du règlement sur les essais cliniques (dans la langue nationale)</li> </ul>
<p>* Quand on ne dispose pas de modèle animal (contraintes radiopharmaceutiques), est-ce que les études de toxicité et de biodistribution sont suffisantes pour déposer un dossier pour effectuer un essai clinique de phase I ? Comment l'agence recommande d'approcher ces dossiers ?</p>	<p>De façon générale l'absence de modèle animal dans le cadre des études non-cliniques reste rare et doit être suffisamment justifiée dans la brochure investigateur. Le dépôt d'un essai clinique peut être exceptionnellement considéré acceptable dans certains cas, mais cela dépend notamment du type de produit, du mécanisme d'action de la substance active, de l'indication de la population visée. A priori il n'y a pas d'exception attendue au niveau des radiopharmaceutiques qui doivent répondre aux spécificités discutées dans la guideline EMA/CHMP/SWP/68614/2018.</p> <p>Dans ces situations une demande d'accompagnement par le Guichet Innovation et Orientation de l'ANSM est possible afin de déterminer ensemble la possibilité de conduire l'essai clinique.</p>
<p>Concernant les essais cliniques soumis dans le CTIS (partie 1 et partie 2 simultanément), y a-t-il des discussions concernant un possible alignement dans le temps des « Request for Information » de la partie 1 et de la partie 2 ? En effet, pour des études, nous avons reçu très tôt les RFI pour la partie 1 puis l'évaluation favorable du CPP avant même de recevoir les RFI de la partie 2. Dans notre cas, un amendement au protocole a été créé pour répondre au RFI de la partie 1 et ce protocole impactait les notes d'information et formulaires de consentement de l'étude. Cette situation entraîne un retard dans le démarrage de l'étude car les notes d'information et formulaires de consentement mis à jour ne peuvent être soumis au CPP qu'après obtention de la décision finale.</p>	<p>Suivant les recommandations de l'EMA : il n'y a pas de condition de la conclusion partie II si la RFI partie I n'est pas encore envoyée. Sinon autorisation est donnée sous soumission puis déposée une modification substantielle.</p> <p>Suivant l'article 8.9 du règlement : " Si aucun participant n'a été inclus dans l'essai clinique dans un Etat Membre concerné dans un délai de deux ans à compter de la date de notification de l'autorisation, l'autorisation expire dans ledit Etat membre concerné, à moins qu'une prolongation, sur demande du promoteur, n'ait été approuvée conformément à la procédure énoncée au chapitre III. "</p>
<p>Est-ce que l'autorisation de l'essai est toujours caduque après 2 ans si l'étude n'a pas démarré en France? (Suite au nouveau règlement européen)</p>	<p>Ce sujet ne relève pas de l'ANSM.</p>
<p>L'Importation/Exportation d'échantillons sanguin ou tissu, prélevés dans le cadre de l'essai et bien définis par le protocole, doivent-ils obtenir en plus de l'avis favorable de l'ANSM, l'avis du ministère de la recherche (avec un délai supplémentaire de 3 mois pour démarrer l'étude) ou seuls les échantillons pour une recherche future dont celle-ci n'est pas encore définie sur le protocole sont soumis à une autorisation du ministère de la recherche ?</p>	<p>Il convient de transitionner l'essai en cours sous règlement puis ajouter le nouvel Etat Membre via une procédure d'autorisation d'ajout d'Etat Membre</p> <p>Il n'y a plus de soumission de nouvel essai clinique selon la Directive depuis le 31 janvier 2023.</p>
<p>En cas de questions multiples peut-on envoyer les réponses au fur et à mesure ?</p> <p>Comment est matérialisée une autorisation de l'ANSM pour une investigation clinique (DM) ?</p>	<p>Chaque RFI possède sa propre date butoir.</p> <p>L'Autorisation est matérialisée par un courrier.</p>
<p>Dans le cas où le promoteur de l'essai n'est pas le propriétaire de l'IMPQ-Q, quand seront publiées les instructions sur le chargement de l'IMPQ-Q par un autre utilisateur directement dans CTIS ?</p>	<p>Des recommandations devraient être publiées en Q2 2023 (Listing questions/réponses)</p>
<p>Est-il possible d'extraire les RFI en PDF ?</p>	<p>Oui, il est possible d'extraire les RFI en PDF.</p> <p>Dans le cadre des MSA, l'annexe II point D du REC vient détailler la documentation nécessaire. Le document en suivi de modif est attendu.</p>
<p>Doit-on soumettre la version modifiée d'un document en suivi modifications ?</p>	<p>Le Dépôt sous Règlement de l'essai doit être réalisé dans son intégralité (partie I et II).</p>
<p>Pour le traitement des dossiers de resoumission à l'ANSM (avis favorable CPP), est-il possible d'envoyer la demande via Eudralink ? Ou une transition vers le CTIS est-elle obligatoire ?</p>	<p>Non, le portail CTIS ne concerne que les soumissions d'essais cliniques de médicaments conformément au REC</p> <p>Le règlement ne modifie pas les dispositions concernant la co-promotion. La meilleure organisation et collaboration entre les promoteurs concernés est recommandée.</p>
<p>Est-ce qu'un essai RIPH1 ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique doit être soumis aussi sous CTIS ?</p>	<p>Il convient de se reporter au document de l'EMA intitulé "Appendix on disclosure rules, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014" (du 2 octobre 2015), selon lequel :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aux termes du § 4.2.1 : la notification des SUSAR et des rapports annuels de sécurité, qui contiennent des données des participants à l'essai sous une forme pseudonymisée, ne faisant pas partie de la base de données de l'UE mais du système EudraVigilance, ceux-ci n'entrent pas dans le champ des règles de transparence du REC ;</li> <li>- en revanche, il convient de se reporter au § 4.6 du document de l'EMA pour ce qui concerne les règles de transparence relatives aux notifications des événements conformément à l'article 53 du REC, des mesures urgentes de sécurité conformément à l'article 54 REC, et des arrêts temporaires ou anticipés d'essais cliniques.</li> </ul>
<p>Comment sont garanties la communication et la transparence sur les données de vigilance au grand public ?</p>	<p>Les spécificités françaises continuent à s'appliquer pour tous les essais menés en France chez des volontaires sains avec une déclaration à EudraVigilance des SUSARs et en sus à l'ANSM, les événements indésirables graves et effets graves attendus.</p>
<p>Le double reporting des SUSAR sera bien pour toutes les recherches sur les Volontaires sains et pas uniquement pour les Volontaires Sains/ Premières Administration à l'Homme ?</p>	<p>Si un ASR contient des EC sous le REC et la Directive, la soumission doit-elle être effectuée dans CTIS et par courrier adressé à l'ANSM ?</p>
<p>Si un ASR contient des EC sous le REC et la Directive, la soumission doit-elle être effectuée dans CTIS et par courrier adressé à l'ANSM ?</p>	<p>La soumission des ASR doit être effectuée dans le module CTIS pour les essais autorisés selon le règlement. Une double déclaration par courrier à l'ANSM selon les modalités en vigueur doit être réalisée pour les autres essais en cours autorisés avant règlement</p>
<p>Les DSUR/ASR sont établis par produit englobant plusieurs essais cliniques. Si l'un des essais est sous nouveau règlement, faut-il soumettre que dans CTIS ?</p> <p>Quelle est la date d'arrêt de la double déclaration des SUSAR « loi Jardé » ?</p>	<p>La double déclaration des SUSAR « loi Jardé » n'est plus requise désormais.</p>

Pour les essais cliniques à faible niveau d'intervention, les obligations et modalités de suivi de la vigilance sont-elles les mêmes?	La réglementation s'applique en effet à tous les essais cliniques autorisés.
Le tirage au sort du CPP se fait-il directement sur la plateforme CTIS ?	Non, le tirage au sort du CPP se fait sur le SI RIPH2G. Grâce à l'API, le CTIS et le SI RIPH2G sont reliés.
Concernant la déclaration des SUSAR pour les études autorisées sous le règlement, faut-il continuer la double déclaration (EV et courriel)?	Cf réponse n°73.
Lors des RFI pour la partie II, le nom du CPP émetteur, est-il précisé?	Le nom du CPP n'est pas mentionné lorsqu'il dépose une RFI sur le CTIS.
En tant que promoteur, devons nous attendre les livrables du groupe de travail national pour débiter ou cela est-il possible sur la base des recommandations de l'EMA et de l'Annexe France? )	Il existe des essais cliniques partiellement décentralisés en cours et il est possible de déposer une nouvelle demande d'autorisation.