



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

GT du Comité d'Interface 'Essais cliniques'

11 avril 2025

Direction des Autorisations
Direction Europe et Innovation

ORDRE DU JOUR

- Introduction et présentation des invités ponctuels (ANSM)
- Revue feuille de route 2025: focus sujets EC 'Fast-track' et EC décentralisés (ANSM)
- Postage des essais cliniques (Présentation CNCR, Dr Claude PELLEN)
- Publication Avis aux promoteurs (ANSM)
- Avis pré scientifiques (ANSM)
- Modalités déclaration EIG attendus ou non-attendus (ANSM)
- Autres sujets: Résultats enquête Vivavoice (ANSM et tous)
- Conclusion et date prochaine réunion (ANSM)



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Revue feuille de route 2025: focus sujets essais cliniques 'Fast track' et essais décentralisés

ANSM

Feuille de route 2025

- Poursuite de la mise en œuvre du nouveau règlement européen des essais cliniques
- Essais cliniques décentralisés
- Processus Fast track
- Essais cliniques mixtes

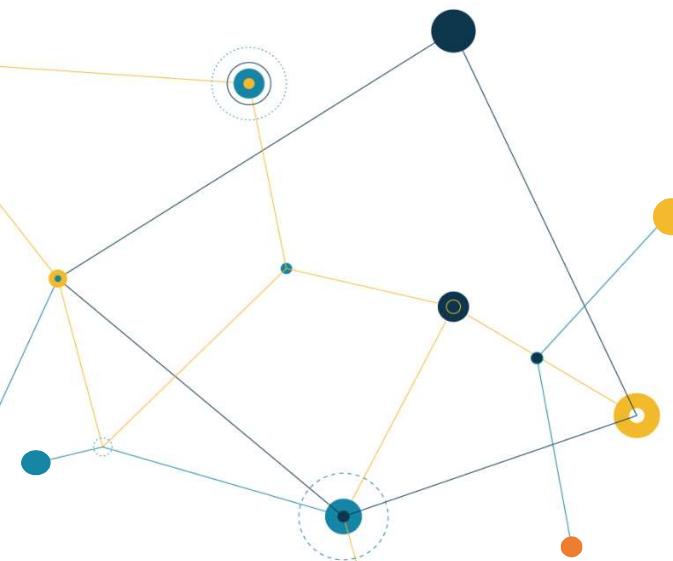
Avertissement

- 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

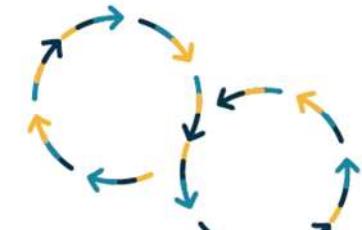
- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

Postage des résultats de la recherche clinique



Claude Pellen
Comité National de Coordination de la Recherche

11/04/2025



Situer le poste dans les pratiques de recherche

La science ouverte est « la diffusion sans entrave des publications et des données de la recherche. »

Plan National pour la Science Ouverte 2018

Les objectifs sont : science intègre et transparente

Intégrité = honnêteté et rigueur

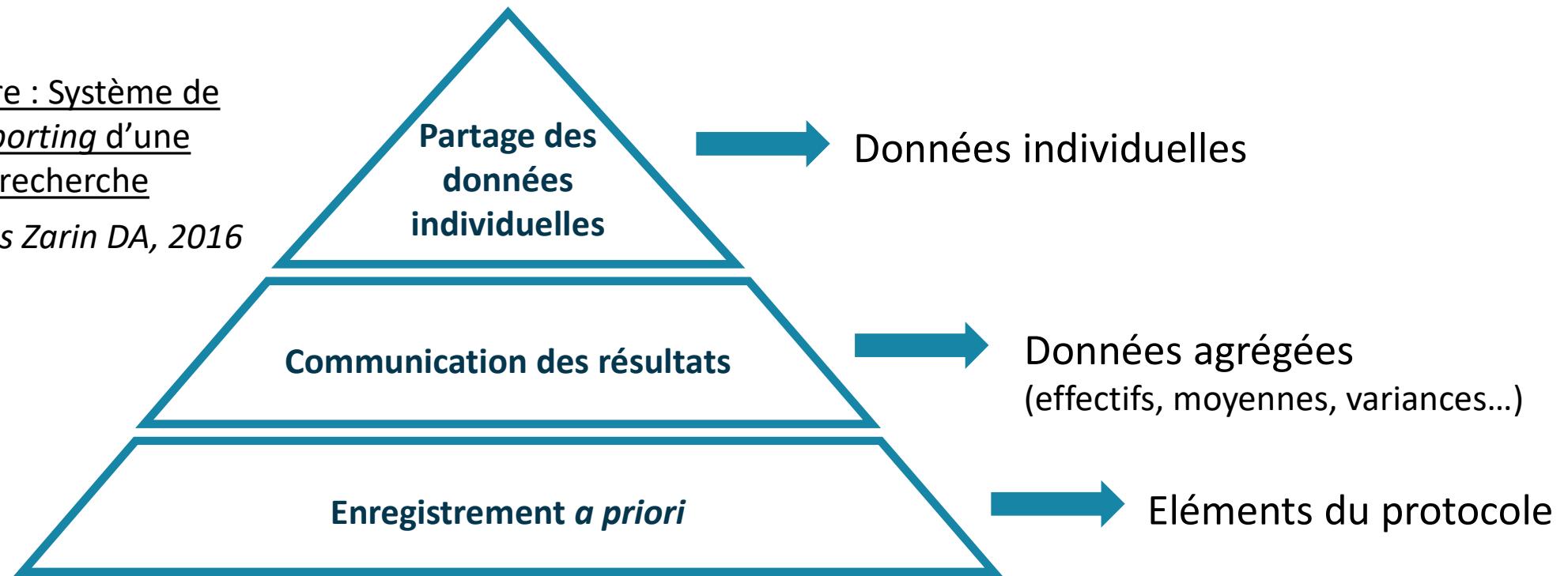
Transparence = communication libre

Situer le postage dans les pratiques de recherche

Comment être transparent en recherche ?

Figure : Système de reporting d'une recherche

D'après Zarin DA, 2016



Pourquoi communiquer les résultats ?

- **Les bénéfices de la communication**

- Prendre des *décisions éclairées*
- *Valoriser les ressources* engagées
- Utiliser les résultats pour *concevoir d'autres recherches*
- Valider des *stratégies thérapeutiques*
- *Vérifier l'intégrité* de la recherche
- Améliorer la *confiance* des patient·es

Pourquoi communiquer les résultats ?

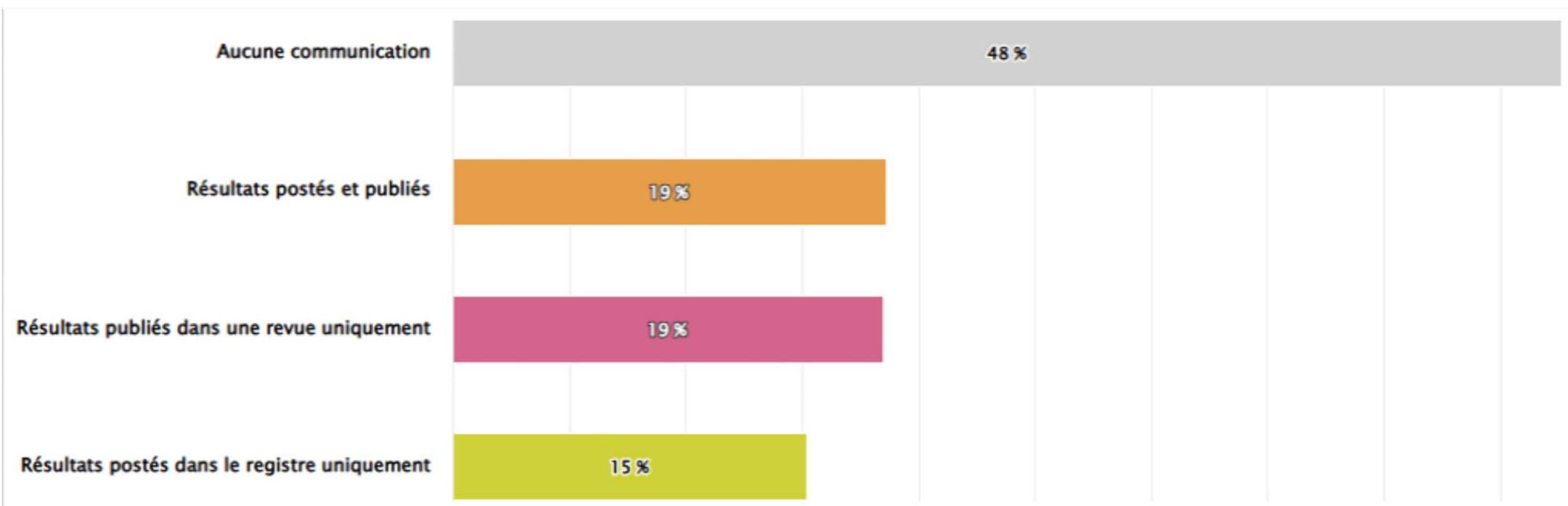
- **Les risques de l'absence de communication**

- Prendre des décisions sur la base d'*informations partielles*
- *Gaspiller* / Engager des dépenses publiques non justifiées
- Augmenter le nombre de *recherches redondantes*
- *Découvrir moins* ou moins vite les nouvelles stratégies thérapeutiques
- *Perdre la confiance* des patient·es

→ **Enjeux éthiques, scientifiques, de santé publique**

Mais le taux de communication est faible en France

Modalités de communication des résultats des recherches interventionnelles achevées sur 2013-2023

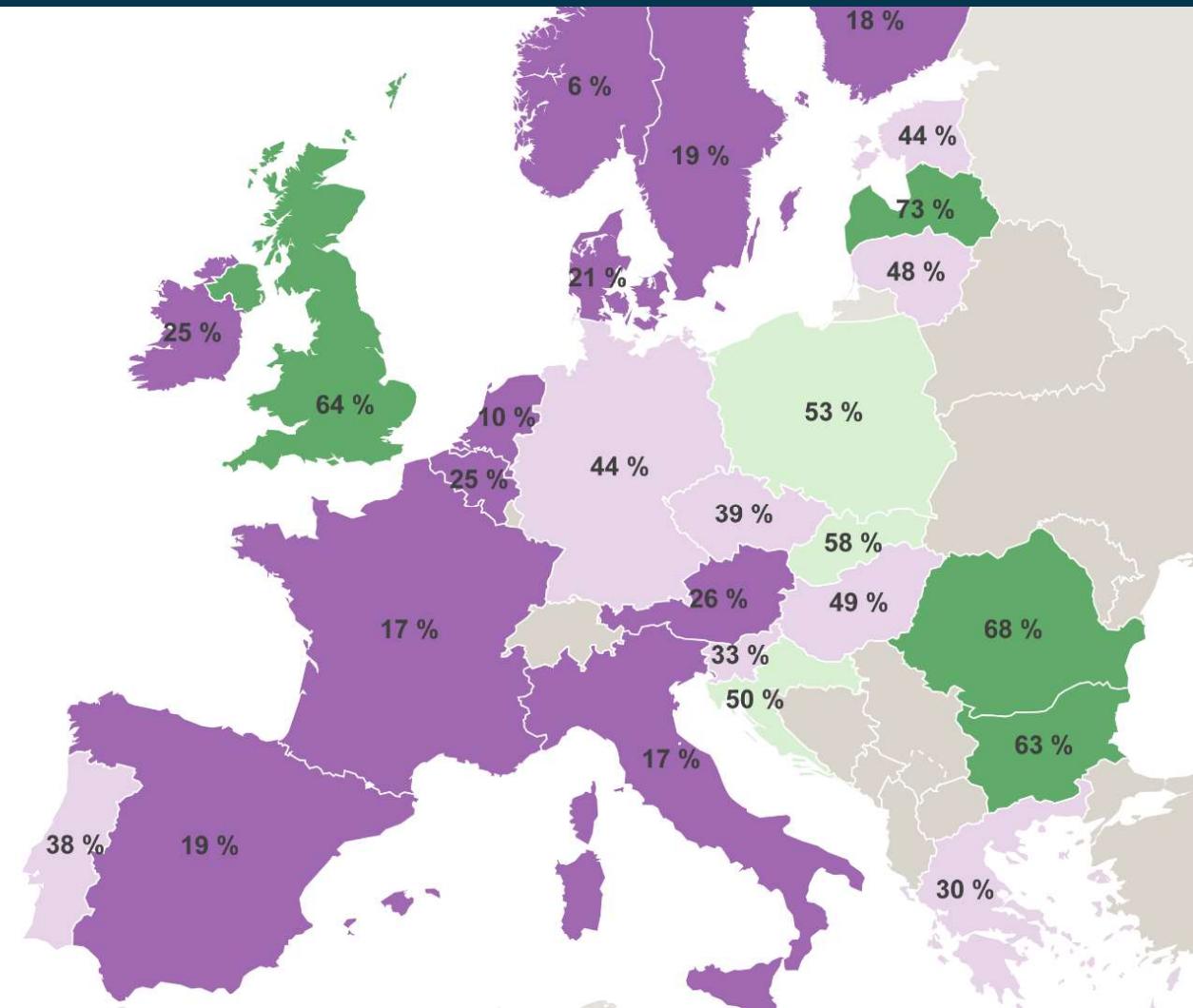


Source : Baromètre de la Science Ouverte

Mais le taux de communication est faible en France

Essais cliniques de médicaments
ayant posté des résultats

Source : TranspariMED 2021



Comment communiquer les résultats ?

- **Plusieurs moyens pour communiquer les résultats**
 - Publication dans une revue scientifique
 - Postage dans un registre public
 - Autres moyens

Comment communiquer les résultats ?

- **Plusieurs moyens pour communiquer les résultats**

- **Publication dans une revue scientifique**

- Format *rédactionnel*
 - Résultats *interprétés*
 - +/- *Evaluation par les pairs*
 - *Délais* de publication
 - *Biais* de publication (résultats positifs > négatifs)
 - Accès peut être *payant*

- Postage dans un registre public

- Autres moyens

Comment communiquer les résultats ?

- **Plusieurs moyens pour communiquer les résultats**

- Publication dans une revue scientifique

- Postage dans un registre public

- **Données agrégées** des principaux résultats
 - Description de la population
 - Résultats principaux et secondaires
 - Evénements indésirables
 - Peut être réalisé ***indépendamment de la publication***
 - Possible ***sans délai***, dès validation du rapport final
 - **Accès ouvert** aux résultats sur le web
 - Même possibilité pour les ***résultats positifs et négatifs***

- Autres moyens

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov



Incitations au postage

Au niveau mondial :

- **Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (WMA) (2008)**

La diffusion des résultats issus de recherches médicales impliquant des êtres humains

- est une ***obligation éthique*** pour l'ensemble des acteurs concernés, chercheurs, promoteurs ou éditeurs de revues scientifiques
- est une nécessaire ***contrepartie*** de l'engagement des patients dans de telles recherches
- est un enjeu majeur en termes ***scientifique*** et de ***santé publique***
- peut prendre la forme :
 - d'un article dans une revue scientifique : ***résultats publiés***
 - d'un dépôt dans un registre d'essais cliniques : ***résultats postés***

- **OMS, FDA...**

Incitations au postage

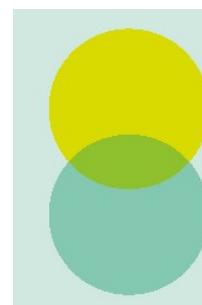
Au niveau européen :

- **Commission européenne (2012)**
 - *Postage recommandé*
- **Règlement européen essais cliniques de médicaments**
 - *Postage obligatoire* dans l'année qui suit la fin de la recherche
 - *Sanctions* prévues dans le Code de la santé publique (France)

Incitations au postage

Au niveau français :

- **Ministère chargé de la Recherche**



**FAVORISER L'INSCRIPTION
DES RECHERCHES SUR
LA SANTÉ DANS LA SCIENCE
OUVERTE**

- Réduire le **biais de publication**, qui est la tendance à ne publier que les études ayant obtenu un résultat positif, au détriment des résultats peu concluants ou négatifs.

Incitations au poste

Au niveau français :

- **Ministère chargé de la Recherche / de la Santé**

Groupe de travail « Transparence et publicité des résultats de la recherche en santé » :

- **Réduire le biais de publication** en améliorant notamment le poste des résultats
- **Inciter à poster** au plus tard 1 an après la fin de la recherche
- Elargir le poste à **toutes les recherches**
- Soutenir la politique des AO DGOS : **postage obligatoire pour obtenir la 5^e tranche**
- Transmettre leurs **indicateurs de communication** aux promoteurs
- Accompagner les promoteurs par une **cellule nationale**

Accompagner les promoteurs par une cellule nationale

- **Cellule nationale d'accompagnement au postage**

- Création confiée au **CNCR** (Comité National de Coordination de la Recherche)
- Mission de **soutien des établissements de santé** concernant le postage des résultats
 - Guide technique du postage
 - Présentations / webinaires
 - Infographies
 - **Pour toute question** : Claude Pellen – postage.resultats@cnqr.fr



Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments Partie IV Modifications

Principaux points à retenir

11/04/25

Textes de référence

Règlement (UE) 536/2014 (REC)

Document Questions&Answers du REC

Recommandations de bonnes pratiques du CTCG

Structure

Texte et 3 annexes

- Exemples de modifications de l'EC et classification des différentes modifications
- Modification du pays source du médicament expérimental ou auxiliaire
- Contenu de la demande de MS

Les différentes modifications de l'EC

Modifications substantielles (MS)

Qui ont une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'EC.

Soumises à autorisation préalable de l'Etat membre concerné (EMC).

Modifications non substantielles (MNS)

Soumises pour information dans le CTIS, lors de la 1ère demande de MS ayant le même champ d'application qui suit.

Si cette demande de MS est rejetée, les MNS doivent être soumises à nouveau lors de la demande de MS suivante.

Modifications relevant de l'article 81.9 du REC

Changement portant sur les informations contenues dans le CTIS qui ne constitue pas une MS mais qui est utile aux fins de surveillance de l'EC par les EMC.

Devraient être mises à jour directement par le promoteur. Dans l'attente que le CTIS dispose des fonctionnalités adaptées, à notifier comme une MNS.

Qualification des MS

Le promoteur est responsable de déterminer si une modification est substantielle.

Le promoteur doit évaluer si une MS ou une combinaison de plusieurs MS conduit à des changements de l'EC dans des proportions telles qu'ils doivent être considérés comme un EC complètement nouveau, qui serait donc soumis à une nouvelle procédure d'autorisation.

Par exemple :

- l'introduction, non prévue dans la demande d'EC initiale, d'un nouveau médicament expérimental (ME) ;
- des modifications significatives du protocole telles qu'un changement de l'objectif principal ou du critère d'évaluation primaire de l'EC ;
- l'ajout d'un bras ou d'un groupe placebo (sauf dans le cas exceptionnel d'un EC à design complexe, lorsque celui-ci était déjà décrit dans le protocole de la demande d'EC initiale et autorisé sans condition de soumettre cette modification dans le cadre d'une demande de MS préalablement à sa mise en œuvre).

Modalités de soumission des MS

Aucune demande de MS ne peut être évaluée alors qu'une évaluation est toujours en cours dans le CTIS.

Si le promoteur se rend compte qu'une demande de MS peut être nécessaire alors qu'une évaluation est toujours en cours, le promoteur peut en fonction de l'urgence de la mise en place de la MS :

- attendre la fin de l'évaluation en cours avant de soumettre la MS ;
- retirer la demande en cours et introduire la MS.

Une demande de MS partie I ou de MS partie I + II du rapport d'évaluation de l'EC peut être soumise uniquement si :

- la décision de tous les EM qui ont reçu la demande d'EC initiale a été notifiée et au moins un d'entre eux a autorisé l'EC
- Et il n'y a pas de procédure de demande d'ajout d'un EM en cours
- Et il n'y a pas d'autre évaluation de demande de MS en cours dans le même EM.

Une demande de MS partie II peut être soumise à un EMC uniquement si :

- cet EMC a autorisé l'EC,
- il n'y a pas d'autre évaluation de demande de MS en cours (partie I, partie I+II ou partie II) dans cet EMC.

Présentation de la demande de MS

Lettre d'accompagnement

Le CTCG met à disposition :

- ⇒ Modèle de lettre « *Template_B1_SM_cover_letter* »
- ⇒ Document intitulé « *Template B1 _ SM_modification description* »

Comprend notamment :

- un **résumé des différents changements** effectués dans le cadre de cette demande,
- l'**objet et la justification des MS** soumises,
- le cas échéant, une **énumération des MNS** soumises dans le cadre de cette demande.

MTx

Description de la MS

- un extrait des documents modifiés (avant/après) en mode suivi des modifications
- un extrait des documents modifiés présentant uniquement la nouvelle version,
- une explication des modifications (à préciser dans la lettre d'accompagnement)
- un résumé des modifications (« Summary of Changes, SOC ») doit être fourni pour toute modification du protocole, de la BI et du DME (soit dans un document commun, soit dans des documents séparés)
- de plus, si les changements sont si importants qu'ils justifient une version entièrement nouvelle du document :
 - une nouvelle version de l'ensemble du document modifié,
 - un tableau qui énumère les modifications apportées au document modifié

Cas particuliers de MS

Changement d'entité juridique du promoteur

Une procédure accélérée a été mise en place dans le CTIS : « SM part I only - Change of Sponsor » / « MS partie I uniquement - Changement de promoteur » (Cf. recommandation du CTGCG « Guide for Change of Trial Sponsor »).

Le promoteur doit procéder à une analyse d'impact pour déterminer si le changement d'entité juridique du promoteur a entraîné le besoin d'autres MS à déposer dans les plus brefs délais.

Changement de l'investigateur principal (IP)

C'est une MS partie II

Dans des cas exceptionnels, en raison de circonstances urgentes et imprévues l'IP peut être remplacé sans attendre l'autorisation préalable.

Demande de MS portant sur un document commun à plusieurs EC :

- soumission d'une demande de MS unique recommandée
- seulement si toutes les MS envisagées sont applicables à tous les EC visés par cette demande
- Liste de tous les EC concernés avec N°UE dans la cover letter

Publication la semaine prochaine !

Merci de votre attention



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Avis pré scientifiques

ANSM

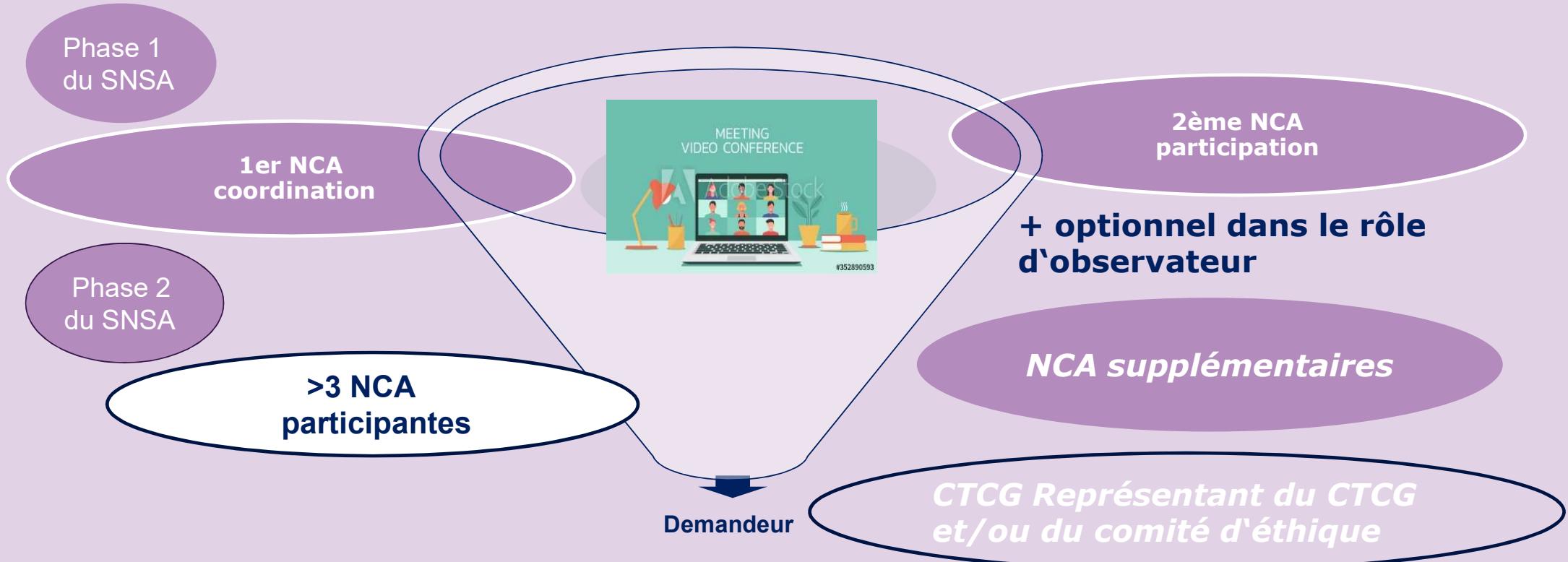
SNSA – poursuite de l'initiative

11/04/25

OBJECTIFS DES SNSA

-  **Porteurs de projet cherchant une AS auprès des NCAs**
Produits innovants en développement précoce
-  **Planification d'EC multinationaux**
Particulièrement pour les premières phases
-  **Partage d'expertise**
Domaines spécialisés ou innovants
-  **Complémentaire aux AS de l'EMA (SAWP)**
Intégration dans l'écosystème réglementaire

La procédure SNSA



- Point d'entrée unique (snsa@fagg-afmps.be), formulaire de demande commun, manuel d'information, webinaires en 2024
- Processus harmonisé basé sur une procédure d'adhésion spécifique et un calendrier prévisible : délais fixes au début de la procédure et flexibilité dans des circonstances particulières
- Résultat clairement documenté de la position de chaque NCA dans le rapport de réunion

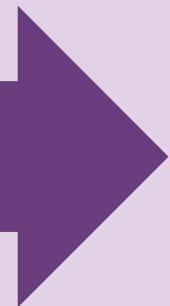
Aperçu des phases pilotes SNSA

Fev. 2020 – Dec. 2021 :
Pilotage de Phase 1
avec le support de
l'EMA

Dec. 2022 - Dec. 2024 :
Pilotage de la phase 2
avec le support de
l'EMA et des ACT EU



Janv. - Nov. 2022 :
Examen de la
Phase 1 et de
l'engagement des
ACT EU



Principaux développements au cours du projet pilote :

- Mise à jour de la procédure et des modèles sur la base des commentaires des NCA et des demandeurs
- Possibilité de ≥ 3 NCA par procédure au cours de la phase 2
- Augmentation du nombre d'NCA participant ($10 > 19$)
- Accent particulier mis sur l'AS lié aux EC au cours de la phase 2 (à la demande ACT EU)
- Interaction régulière avec d'autres groupes / initiatives notamment le CTCG, SAWP et ACT EU
- Webinaires pour les NCA et les demandeurs
- Lancement de projets pilotes d'ACT EU en matière d'avis

Paysage des avis réglementaires/scientifique en EU

- Bureau d'Innovation des NCA
- Avis Scientifique / Réglementaire nationaux
- Simultaneous National Scientific Advice (pilote)
- Réunion de pré-soumission



- Groupe de travail sur l'innovation ITF
- Bureau PME
- Groupe Emergency Task Force
- SAWP Avis Scientifique
- Qualification des nouvelles méthodologies



- Avis Scientifique coordonnés (SAWP-CTCG) (pilote)
- Pré-meeting de CTA (CTCG) (pilote)
- Service d'assistance pour les sponsors non commerciaux



Avis pré scientifiques pilotés par le CTCG



Deux types d'avis préscientifiques

- Participation de la France à ces 2 types d'avis
- AVIS Pre-CTA: TECHNICO-REGLEMENTAIRE
Phase pilote finalisée et probante. Pérennisation du dispositif.
- AVIS SAWP-CTCG: SCIENTIFIQUE
Phase pilote en cours.

Pilots on scientific and regulatory advice

- ACT EU launched **two pilots on consolidated advice on 10 June 2024**
- Around 20 applications received so far



Pilot I: Scientific Advice Working Party (SAWP)- Clinical Trials Coordination Group (CTCG)



Pilot II: Pre-CTA (clinical trial application) advice

Webinars for [applicants](#) ([recorded](#)) and for assessors

Published [guidance documents](#) on ACT EU website

Up-to-date [mapped information](#) on current voluntary advice procedures available from EU regulators

Lists: [Member States participating in ACT EU pilots on consolidated advice](#)



Consolidated advice achievements

SAWP-CTCG

- 5 applications received:
 - 2 completed
 - 1 ongoing (FUP advice, Cardiovascular DE Coordinator, ART discussion on 6 March)
 - 2 under validation

Pre-CTA

- 14 procedures received:
 - 11 completed
 - 2 rejected in validation
 - 1 Ongoing

Early feedback from applicants

- Opportunity to identify issues ahead of CTA submission
- Harmonisation of scientific and regulatory expectations
- Greater consistency and streamlining the process for multinational trials
- Cut down the number of issues raised during the CTA
- Simple and smooth procedures to obtain the advice
- Positive feedback on communication with EMA

10

Classified as public by the European Medicines Agency





10 June 2024

Rev1

Advice on medicines for Human use in the EU medicines regulatory network

Mapped information on current voluntary procedures

With a view to clarifying the scope of current scientific and regulatory advice activities, ACT-EU Priority Action on consolidated advice has **mapped information** on current voluntary procedures available from EU regulators on Medicines for Human use and collated this information in the form of questions and answers. It should be noted that the scope of scientific advice options overlaps significantly with the type of product and applicant being important factors for selecting the most optimal option, e.g. products intended for a single or limited number of EU Member State(s), applicants operating nationally, including academic ones opting for national scientific advice.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands
Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us
Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact Telephone +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2024. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

How can I get voluntary regulatory advice on my clinical trial application (CTA) from medicines regulators in Europe (Medicines for human use)?

Options and further information	Provider	Scope
Consolidated pre-Clinical Trial Application (pre-CTA) advice via CTCG. Contact point SNSA@fagg-afmps.be Guidance for applicants pre-CTA advice pilot	Member States national competent authorities (NCAs) coordinated via the Clinical Trial Coordination Group (CTCG)	Regulatory and technical questions prior to clinical trial application in the EU.

How can I get informal* regulatory and/or scientific advice on my product-specific development programme from medicines regulators in Europe (Medicines for human use)?

Options and further information	Provider	Scope
Nationally List of innovation office contacts	National innovation offices	Regulatory support to innovation by: Acting as an initial entry point for engagement with national competent authorities to encourage dialogue and the use of available regulatory supports from an early stage of development. While all developers may engage with national innovation offices, there is a particular emphasis on academic researchers and small and medium-sized enterprises (SMEs) Providing advice to developers on scientific, technical and regulatory aspects relating to innovative products or associated technologies

Advice on medicines for Human use in the EU medicines regulatory network
EMA/253263/2024

Page 2/8

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.



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Vigilance des Essais Cliniques médicaments : Evènements Indésirables Graves

GT Essais cliniques
11 avril 2025
Direction de la Surveillance

Déclaration des évènements indésirables graves (EvIG)

- ◆ **Evènements inattendus autres que des EIGI/SUSAR ayant un impact sur le B/R (Unexpected events) ou Mesures urgentes de sécurité (USM) cf article 53 du REC**
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R0536-20221205>
 - ▶ notification dans CTIS, pas d'envoi au CPP
 - ▶ sans retard indu et au plus tard 15j pour UE et 7j pour les MUS
- ◆ **Spécificité française pour les EC menés chez des VS en France, double notification**
 - ▶ Déclaration dans Eudravigilance
 - ▶ et par mail declarationsusars@ansm.sante.fr à l'ANSM des **EvIG**, des EIGI et EIG attendus survenant chez les VS en France sans délai
- ◆ **Rapport annuel de sécurité (ASR)**
 - ▶ Evènements graves à lister dans un tableau cumulatif (sauf exceptions justifiées par le protocole) Cf Section 3.7 ICH E2F : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e2f-development-safety-update-report-step-5_en.pdf

FN/MUS FIM VS en France : double déclaration (CTIS + Ansm)

Dispositions spécifiques pour les EC de 1^{ère} administration menés en France chez des volontaires sains

- déclaration à l'ANSM (en plus de CTIS) par mail vig-essaiscliniques@ans.sante.fr 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 CPP et ARS compétentes pour les lieux de recherche concernés
- tout EIG est constitutif d'un FN

Synthèse modalités de déclarations FR + EU

Dossiers à notifier		Modalités	Particularités	Délais
Tous les EC	EIGI/SUSAR Art 42 du REC	Eudravigilance-module EC	Décès / menace vitale	Dans les plus brefs délais et max 7j
			Autres cas	Dans les plus brefs délais et max 15j
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 53.1 du REC	CTIS		Sans retard indu et max 15j
	FN+MUS Art 54 du REC			Sans retard indu et max 7j
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

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.



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Autres sujets Résultats de l'enquête Viavoice



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Conclusion et date prochaine réunion



MERCI