



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

GT du Comité d'Interface 'Essais cliniques'

8 octobre 2025

Direction des Autorisations
Direction Europe et Innovation

ORDRE DU JOUR

- Introduction (ANSM)
- Inclusion des adolescents dans les essais cliniques (ANSM)
- Questions/Réponses (Tous)
- Articulation CTR/IVDR (CNCR et ANSM)
- Conclusion et date prochaine réunion (ANSM)

Inclusion des adolescents dans les essais adultes

Réunion GT EC 08.10.2025 – Sylvie Benchetrit et Céline Chu (cellule pédiatrie, DEI)

E11(R1) : Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population 2018

La sélection d'une population d'étude pédiatrique doit faire l'objet d'une réflexion scientifique.

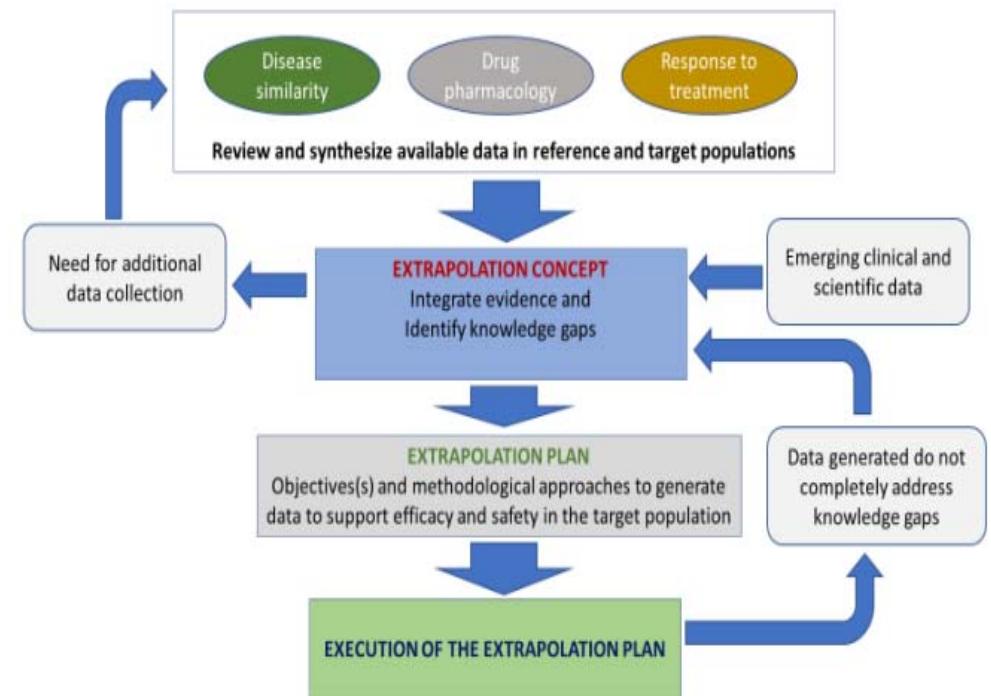
1. L'âge chronologique seul peut ne pas être un déterminant adéquat pour définir les sous-groupes de développement dans les études pédiatriques. Une division arbitraire des sous-groupes pédiatriques en fonction de l'âge chronologique sans base scientifique pourrait limiter inutilement la population étudiée.
2. Il peut être justifié d'inclure des sous-populations pédiatriques dans des études sur les adultes ou des sous-populations adultes dans des études pédiatriques.

ICH guideline E11A on paediatric extrapolation

- ❖ **Objectif:** harmonisation/recommandation globale des méthodes d'extrapolation pédiatrique
- ❖ Accord **international** finalisé mi-2024 (FDA-EMA-...), et précisant les approches innovantes (méthodologie, MS et RWE)

Approche scientifique pour pouvoir extrapoler (approche graduée en fonction de l'évidence) :

- Vers une sous-population **pédiatrique cible** à partir d'une sous-population source (adulte ou autre pédiatrique)
- Identifier les **incertitudes** existantes compte tenu de la maladie et de la pharmacologie du médicament en développement, ainsi que la réponse au traitement, en utilisant au maximum les données d'efficacité et sécurité existantes
- En définissant les études manquantes si nécessaires, par étapes successives (à actualiser)



Recommandations PDCO au CTCG, Q3 2024

- **Inclusion possible d'adolescents dans les essais adultes si :**

- Les données cliniques et non cliniques disponibles ne s'y opposent pas ;
- La pathologie est suffisamment similaire entre l'adulte et l'enfant ;
- Et ce, pour **accroître la faisabilité des études chez l'enfant**

- **Deux scénarios possibles avec pour objectifs :**

- Une AMM initiale sur les adultes **ET les adolescents**
- Permettre le développement ultérieur à des patients plus jeunes à temps

Présentation des deux scénarii (1)

① Maladie rare chez les adolescents et/ou pratiquement inexiste chez les plus jeunes patients (ex. mélanome)

- Quid faisabilité des essais ?
 - Si essai réalisé, faible puissance statistique
-
- Si inclusion de patients adolescents dans essai adulte :
 - Mise en commun des résultats obtenus pour permettre une analyse significative de l'efficacité et de la sécurité (→ AMM)
 - PIP : recommandations non contraignantes dans le rapport

Présentation des deux scénarii (2)

② Maladie plus fréquente sur différentes cohortes d'âge

- **Si inclusion de patients adolescents dans essai adulte :**

- Générer des premières données PK, voire PD - efficacité / sécurité chez les ados plus rapidement pour accélérer le développement chez les plus jeunes
- PIP (plan d'investigation pédiatrique) : Exigences juridiquement contraignantes (ex. précision du nombre minimum d'adolescents à inclure dans l'essai adulte)

→ Le développement par étapes successives âge-descendantes sera facilitée, car une fois le médicament autorisé chez l'adulte, la faisabilité des essais cliniques avec le risque du hors-AMM est à prendre en compte

Discussion

- **Souhait de l'ANSM de promouvoir l'inclusion des adolescents dans les essais adultes**
- **Lorsque cela est possible et scientifiquement justifié**
- **Pour permettre l'accès des médicaments efficaces, sûrs et adaptés à chacun des enfants**
- **Côté sponsor, quels freins ? Quelles opportunités ?**

Merci
pour votre
attention

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- 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.



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Questions - Réponses

Vigilance des Essais Cliniques médicaments : Unexpexted Events

GT Essais cliniques

8 octobre 2025

Direction de la Surveillance

Rappels notifications de suivi dans CTIS

◆ Soumission centralisée dans CTIS

- Unexpected event
- Urgent safety measures,
- Temporary Halt et Early termination (*préciser si safety related ou non*)
- Serious Breaches, End of trial, Restart, Start/End/Restart recrutement

◆ Doublons possibles de notifications à réaliser par exemple :

- **Si 1 seul EC concerné** (cf Q&A réponse à la question 10.7
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-authorised-under-regulation-eu-no-5362014)
Ex : si une mesure urgente de sécurité est un arrêt temporaire, le promoteur déclare dans CTIS 2 notifications :
 - *Urgent safety measure (USM) sans délai ou au plus tard dans les 7jours*
 - *Temporary halt (TH) pour raison de sécurité*
- **Si plusieurs EC impactés par la même notification** : elle doit être réalisée pour chaque EC en soumettant un tableau indiquant les références de tous les EC concernés (cf section 8) du CTCG's Question and Answers on safety
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00- About HMA/03-Working_Groups/CTCG/2025-04-CTCG-Q_A-on-Safety-Addendum-V2.pdf

EUCT (EudraCT) number	Type of notification	Risk Mitigation Measure
2024-123456-78-00	Urgent safety measure	yes

Traitement des notifications

- ◆ Toutes les notifications déclarées par le promoteur dans CTIS sont prises en charge par le RMS voire saMS et les autres MSCs
- ◆ Toutes les informations utiles sont à transmettre, il est possible de joindre des documents

https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/ctis-structured-data-form-notifications_en.xlsx

- ◆ Si des nouvelles informations deviennent disponibles, le promoteur peut soumettre une mise à jour « **update** » ou un retrait « **withdraw** » puis resoumettre

cf pages 137 à 139 du guide utilisateur

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

Evaluation par les AC

- ◆ **Echanges via un ad hoc assessment entre les AC voire avec le promoteur :**

- ▶ Echanges sur l'évaluation entre MSCs
- ▶ demandes complémentaires au promoteur via les RFI
- ▶ réponses du promoteur dans le délai imparti (7 ou 14j)
- ▶ Finalisation de l'évaluation

- ◆ **Corrective measure si action sur l'autorisation**

- ▶ Suspension du traitement, des inclusions
- ▶ Modifications du protocole, autres documents
- ▶ Révocation de l'autorisation

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

Liens utiles

- ◆ Q&A Règlement EC - Safety : Section 7 (questions 7.1 à 7.50)

https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en?filename=regulation5362014_qa_en.pdf

- ◆ Clinical Trials Information System (CTIS) pour promoteurs

- ▶ Manuel utilisateur https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook_en.pdf
- ▶ Différents modules : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>
 - ▶ Module 5 :déclaration arrêt/reprise, USM, unexpected event, serious breach, inspections
 - ▶ Module 18 : soumission ASR, réponses RFI

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

Articulation CTR/IVDR

Articulation CTR/IVDR

PRÉSENTATION - ANSM

08 OCTOBRE 2025

DR FRÉDÉRIQUE BERTHOLON / THIERRY BOMPOIL

GTN BIOLOGIE-ACP RECHERCHE CLINIQUE

<https://cnrcr.fr/gt-national-biologie-pathologie/>



GTN BIOLOGIE-ACP
RECHERCHE CLINIQUE

CONTEXTE

21

- **26 Mai 2022** : Application du Règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (*DMDIV*)
- **31 janvier 2022** : Application du Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain



- ✓ Tous les DMDIV achetés par le laboratoire portent le marquage CE pour l'usage auquel ils sont destinés, dans les études menées sur le site d'essais cliniques.
- ✓ Les déclarations de conformité UE établies par les fabricants de ces DMDIV, attestant que les exigences de l'IVDR ont été respectées, sont disponibles.

PERIODE DE TRANSITON

22

-> Règlement (UE) 2024/1860 du 13 juin 2024 modifiant les règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746 en ce qui concerne un déploiement progressif d'Eudamed, l'obligation d'informer en cas d'interruption ou de cessation d'approvisionnement et les dispositions transitoires applicables à certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

JO du 9.7.2024

PROBLÈMES SOULEVÉS

23

Les DMDIV « IN HOUSE »

(= fabriqués et utilisés exclusivement dans les établissements de santé)



- ✓ **Doivent répondre aux Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances définies à l'annexe I de l'IVDR**
- ✓ **Ne sont pas soumis aux dispositions de l'IVDR s'ils remplissent TOUTES les conditions déterminées à l'article 5.5 de l'IVDR**

PROBLÈMES SOULEVÉS

Conditions de Article 5.5 IVDR (1/5) :

24

- a) Les DMDIV ne sont pas transférés vers une autre entité juridique;
- b) Leur fabrication et utilisation s'effectuent dans le cadre de systèmes de gestion de la qualité appropriés ;
- c) Le laboratoire de l'établissement de santé respecte la norme EN ISO 15189 ou, le cas échéant, les dispositions nationales, notamment les dispositions nationales en matière d'accréditation ;
- d) L'établissement de santé justifie dans sa documentation que les besoins spécifiques du groupe cible de patients ne peuvent pas être satisfaits ou ne peuvent pas être satisfaits au niveau de performances approprié par un dispositif équivalent disponible sur le marché; 
- e) L'établissement de santé fournit, sur demande, à son autorité compétente des informations concernant l'utilisation de ces dispositifs, qui comportent une justification de leur fabrication, de leur modification et de leur utilisation;

PROBLÈMES SOULEVÉS

25

Conditions de Article 5.5 IVDR (2/5) :

- f) L'établissement de santé établit une déclaration, qu'il rend publique, comprenant :
 - i) le nom et l'adresse de l'établissement de santé de fabrication ;
 - ii) les détails nécessaires pour identifier les dispositifs ;
 - iii) une déclaration indiquant que les dispositifs satisfont aux EGSP (annexe I) et, le cas échéant, des informations sur celles auxquelles il n'est pas entièrement satisfait, accompagnées d'une justification motivée ;

PROBLÈMES SOULEVÉS

Conditions de Article 5.5 IVDR (3/5) :

Medical Devices

Medical Device Coordination Group Document

MDCG 2023-1

Annex A

Public declaration regarding the manufacture and use of in-house devices by health institutions

Name of health institution:

Address:

-the health institution- declares that the devices described in the accompanying table are only manufactured and used in -the health institution- and do meet the applicable general safety and performance requirements (GSPR) of the medical devices Regulation (EU 2017/745) or of the *in vitro* diagnostic medical devices Regulation (EU 2017/746). A reasoned justification is provided in case applicable general safety and performance requirements are not fully met.

Date and location:

Name, function and signature of responsible person(s):

Table of in-house devices:

Device identification (e.g. name, description, reference number)	Device type (IVD/MD)	Risk class of the device ²	Intended purpose	Applicable GSPR fully met? (Y/N)	Information on and justification for applicable GSPR that are not fully met (using the numbering as in Annex I of the IVDR/MDR)

PROBLÈMES SOULEVÉS

Conditions de Article 5.5 IVDR (4/5) :

- g) Pour les classes D, selon l'annexe VIII, l'établissement de santé établit une documentation permettant de comprendre les installations de fabrication, le procédé de fabrication, la conception (ISO 13485) et les données sur les performances des dispositifs, y compris leur destination, et de manière suffisamment détaillée pour que l'autorité compétente puisse s'assurer que les EGSP énoncées à l'annexe I sont remplies. Les États membres peuvent appliquer la présente disposition également aux dispositifs relevant des classes A, B ou C, conformément aux règles établies à l'annexe VIII ;
- h) L'établissement de santé prend toutes les mesures nécessaires pour garantir que l'ensemble des dispositifs sont fabriqués conformément à la documentation visée au point g);
- i) L'établissement de santé examine l'expérience issue de l'utilisation clinique des dispositifs et prend toutes les mesures correctives nécessaires.

PROBLÈMES SOULEVÉS

28

Conditions de Article 5.5 IVDR (5/5) :

Les États membres peuvent exiger de ces établissements de santé qu'ils transmettent à l'autorité compétente **toute autre information pertinente** concernant les dispositifs de ce type qui ont été fabriqués et sont utilisés sur leur territoire.

Les États membres conservent le droit de **restreindre la fabrication et l'utilisation** de tout type particulier de dispositif et ont en outre le droit de **contrôler les activités des établissements de santé**.

PROBLÈMES SOULEVÉS/PROPOSITIONS

➤ Les promoteurs nous transmettent un document d'attestation de compliance à l'IVDR à signer :

Clinical Trial Site	Nom étude
---------------------	-----------

[CLINICAL TRIAL STUDY CODE
SITE NAME AND ADDRESS]

The site statement should be created and maintained trial specific for each site. In case justified, a compound specific site statement (to cover several studies including the same IMP and IVDs) or a site-specific site statement (to cover different IMPs but same IVDs) can be created and maintained.

In any case the site statement should be archived in the sponsor's TMF.

Site statement of compliance with the IVDR requirements (Regulation (EU) 2017/746)

We hereby confirm that for all Novartis Sponsored clinical trials conducted at the site:

1. *All in vitro diagnostics medical devices (IVDs) procured by the site outlined in Annex I are CE marked for the intended purpose (i.e., used in accordance to their IEU) given to them in the studies run at this clinical trial site, and the respective Declarations of Conformity by the IVD manufacturers are available and can and will be provided to the competent authorities upon request.*

All in-house devices* outlined in Annex I to this statement are manufactured and used at this site only and are not transferred to any other entity. Moreover, such in-house devices comply with the relevant general safety and performance requirements (GSPRs) set out in Annex I of Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR). Additionally, the site acknowledges and commits to fulfil the following requirements for in-house devices that will apply from 26 May 2024:

- The device *will be manufactured and used under appropriate quality management systems.*
- The laboratory of the site is and will be compliant with standard EN ISO 15189 or, where applicable national provisions, including national provisions regarding accreditation.
- The site will provide information upon request on the use of such devices to its competent authority, which shall include a justification of their manufacturing, modification, and use.
- The site will review experience gained from the clinical use of the devices and take all necessary corrective actions.

Finally, the site acknowledges and commits to fulfil by 26 May 2028, the requirement to justify in its documentation that the target patient group's specific needs cannot be met, or cannot be met at the appropriate level of performance by an equivalent device available on the market (i.e., CE marked alternative), as the need might be. Such justification *will be continuously updated* to account for any new devices that might become available on the market thereafter.

*In-house device means a device that is *manufactured and used only within a health institution established in the Union* and that meets all conditions set in Article 5(5) of Regulation (EU) 2017/745 on medical devices (MDR) or Article 5(5) of IVDR, as the case might be.

Tous les dispositifs internes* décrits à l'annexe I de la présente déclaration sont fabriqués et utilisés sur ce site uniquement et ne sont pas transférés à une autre entité. En outre, ces dispositifs internes sont conformes aux exigences générales de sécurité et de performance (GSPR) pertinentes énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV).

PROBLÈMES SOULEVÉS/PROPOSITIONS

- Les promoteurs nous transmettent un document d'attestation de compliance à l'IVDR à signer :

Clinical Trial	Nom etude
Site	

Annex I: List of IVDs used with a medical purpose in Novartis-Sponsored clinical trials.

IVD used with a medical purpose	CE marked IVD	In-house device
KRAS Mutation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Serum pregnancy test	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*For IVDs marked with a * please provide Declaration of Conformity

Name:

Role:

Date:

Signature:

Signature of local site/lab responsible person for IVDR compliance (may include lab head, principal investigator, lab director, regulatory affairs or scientific affairs).

KRAS mutation analyse:

Exemple ne répondant pas aux exigences; f iii), g), h), voir (e).

Signature = Responsabilité

Non signature: Site non retenu pour la participation à l'étude.

PROBLÈMES SOULEVÉS/PROPOSITIONS

- Ok pour les DM-DIV marqués CE (IVD /IVDR)
- Pour les DM-DIV «In house»:
 - Difficultés voir impossibilité des établissements à répondre aux points (e), g); f iii); h)
- Le certificat de conformité est engageant pour nos directions
- ⇒ *Risques encourus à identifier*
- Si un DM DIV « in house » a un équivalent disponible sur le marché, le *prix ne sera pas considéré comme une justification*
- ⇒ *Si technique accréditée ISO 15189 (pour le soin), ne peut-on pas considérer que la technique est utilisable pour la recherche et que les EGSP de l'ISO 15189 soient suffisantes pour la recherche clinique?*

PROBLÈMES SOULEVÉS/PROPOSITIONS

32

- Mise en place d'une trame consensus présentée par les industriels interpellant les établissements sur les prérequis EGSP de l'ISO 15189
- ⇒ *Doc harmonisé avec le Leem/ANSM/CNCR pour une attestation de conformité à l'IVDR au regard de l'ISO 15189 .*

DRAFT

SITE STATEMENT OF COMPLIANCE
WITH THE IVDR (UE) 2017/746

Version : 01

33

(Name of the site) hereby confirm that for all study clinical trials at the site:

1. All *In vitro* diagnostic medical devices (IVDs) procured by the site are outlined in **Annex I** and CE marked for the intended purpose given to them in the studies run at this clinical trial site. Declarations of conformity for IVDs can be issued by manufacturers at the request of sponsors.
2. "In-house" devices described in **Annex I** of this declaration are manufactured and used solely on site and are not transferred to another healthcare establishment. They are prepared and used as part of a QMS (quality management system), in compliance with ISO 15189 and they meet the relevant general safety and performance requirements (GSPR) of the IVDR (*in vitro* diagnostic regulation (UE 2017/746)). A reasoned justification is provided by the local clinical laboratory if these requirements are not fully met.

The local clinical laboratory certifies that it is able to provide at the request of its competent authority all supporting documents, attesting to the use of these IVDs in accordance with Regulation (EU) 2017/746.

Annex I

I hereby declare the below is accurate.

Name of test and sample type. (serum, plasma, urine...)	CE marked IVD	in-house devices	Does the system comply with the GSPR?	Information and justification for applicable requirements not fully met
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Attestation:

Name of Site/Laboratory (legal entity)	Hospital, laboratory center for care
Country	France
Address (street, city)	
Director/Head of the Laboratory (name)	, Head of the laboratory
Name of clinical trial	

Name:

Role:

Date:

Signature:

PROBLÈMES SOULEVÉS/PROPOSITIONS

34

Quoi qu'il en soit, travailler sur un consensus au niveau national pour les promoteurs et les CHU

L'Enjeux: -- Attractivité et Compétitivité de la France (voir Europe) pour les sélections des sites participant aux études de recherche clinique.

➤ Autres points :

⇒ ***Certificat de conformité à transmettre à son autorité.***

⇒ ***Déclaration publique de conformité : Comment, quel support ?***

MERCI

<https://cncr.fr/gt-national-biologie-pathologie/>





Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Conclusion et date prochaine réunion



MERCI