

Mesdames et Messieurs les président(e)s de comité de protection des personnes,  
Mesdames et Messieurs les représentant(e)s de promoteurs de recherche impliquant la personne humaine et d'usagers du système de santé,

Pour cette onzième lettre d'information et à l'approche du premier anniversaire de l'entrée en application du règlement européen n° 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (CTR) nous souhaitons faire un point d'étape sur cette entrée en application et vous rappeler la fin de la première période transitoire.

Vous trouverez par ailleurs dans cette lettre des informations importantes relatives :

- Au règlement 2017/746
- Au CTIS ;
- Au SI RIPH2G ;
- Aux essais décentralisés.

Toute l'équipe de la DGS vous souhaite une très belle année 2023.

L'équipe RIPH de la DGS

### 1. A partir du 1<sup>er</sup> février tous les essais cliniques de médicament seront à soumettre dans le CTIS

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

Pour rappel, le format des dossiers à déposer dans le CTIS est décrit à l'annexe I du règlement, avec des précisions dans la foire aux questions de la Commission Européenne ([https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-10/regulation5362014\\_qa\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-10/regulation5362014_qa_en_0.pdf)) et dans le document listant les pièces attendues en France pour l'évaluation de la partie II des essais (<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine-cnriph>)

A ce jour 20 CPP évaluent des recherches portant sur le médicament (Est4, IDF1, IDF3, IDF4, IDF5, IDF6, IDF7, IDF11, O4, O6, SE2, SE4, SE5, SM2, SM3, SM4, SM5, SOOM1, SOOM2 et SOOM4). De nouveaux comités de protection des personnes pourront s'ajouter à cette liste au premier trimestre 2023. Ces nouveaux CPP pourront traiter soit uniquement les demandes de transition des études qu'ils ont précédemment évaluées, soit des demandes de transition ainsi que des demandes initiales. Parallèlement les CPP dits « médicaments » pourront évaluer, s'ils le souhaitent, des dossiers d'investigations cliniques et des études des performances. Cette diversification des compétences sera

organisée de façon à conserver le nombre actuel de places en séance réservées aux essais cliniques de médicament, et aux investigations cliniques et études de performance respectivement.

## Focus sur le CTIS

### **Le « Winter clock stop » : de quoi parle-t-on ?**

Il s'agit d'une disposition de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) qui permet de « stopper l'horloge » des délais du CTIS en fin d'année. La période s'étend du 22 décembre à 23:59:59 au 8 janvier 00:00:01 de l'année suivante.

Dans la pratique, tous les chronomètres d'instruction des essais cliniques s'arrêtent sur le CTIS entre ces deux dates tant pour les promoteurs, les CPP que l'ANSM. De ce fait, la date réglementaire d'échéance des tâches (tasks) ne tombe pas pendant cette période. Le calcul reprend ou commence à partir du 8 janvier 00:00:01 de l'année suivante.

#### ➤ **Exemple 1**

Un dossier déposé le vendredi 21 octobre 2022, déclaré recevable le mardi 8 novembre 2022, aurait eu pour J 45 le vendredi 23 décembre 2022. Du fait du winter clock stop le J45 est décalé au lundi 9 janvier 2023 ; le CPP a donc jusqu'à cette date pour effectuer une RFI. Il en va de même pour le J76 (45+31).

#### ➤ **Exemple 2**

Une RFI est déposée le mardi 20 Décembre 2022. Du fait du winter clock stop, le promoteur a, s'il le souhaite, jusqu'au mercredi 18 Janvier 2023 pour répondre à la RFI. Dans le cas où le promoteur répondrait durant le winter clock stop (par exemple le jeudi 29 décembre 2022), le délai de 19 jours pour le CPP ne commencerait à courir qu'à compter du lundi 9 janvier 2023. Son échéance serait alors le vendredi 27 janvier 2023 au lieu du mardi 17 janvier 2023.

#### ➤ **Exemple 3**

Un dossier initial est soumis le lundi 26 décembre 2022 : tous les délais ne commencent à courir qu'à compter du lundi 9 janvier 2023.

*NB : le winter clock stop ne s'applique pas aux délais accélérés mis en place dans le cadre des fast-tracks européens de l'action conjointe CT-Cure. En effet, ces délais particuliers viennent d'une démarche volontaire des états membres participants et vont au-delà des exigences du règlement traduites dans le système CTIS. Il est également possible au cas par cas, sous réserve d'accord préalable entre le promoteur et les autorités compétentes de ne pas appliquer le winter clock stop sur un dossier. Aucun dossier impliquant la France n'est concerné cette année par cette particularité.*

## 2. Règlement n° 2017/746 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission

- Des documents pour bien comprendre l'articulation entre la loi dite « Jardé » et le règlement européen et les procédures applicables à chaque type d'étude des performances ont été publiés sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-demander-une-autorisation-pour-une-etude-des-performances>
- L'ANSM a organisé un webinaire DMDIV le 14 novembre. Le contenu de ce Webinaire est disponible sur la page Youtube de l'ANSM : <https://www.youtube.com/watch?v=hlCpnZj9bAw>.
- Le SIRIPH2G a été actualisé et permet désormais de déposer l'ensemble des dossiers en application du règlement DM-DIV 2017/746 (demande initiale, modification substantielle, demande de recours etc). **Concernant les études mixtes portant sur un médicament et un DMDIV**, la commission européenne prévoit que le promoteur dépose deux dossiers sur les plateformes européennes (un sur CTIS et un sur EUDAMED). Dans l'attente du développement d'EUDAMED, **le promoteur doit déposer son dossier correspondant au DMDIV sur le SIRIPH2G après avoir soumis préalablement le dossier médicament qui lui est lié dans le CTIS et sur la boîte mail EC.DM-COS@ansm.sante.fr pour l'ANSM. Un atelier va être organisé sur le sujet à destination des promoteurs pour présenter la procédure d'évaluation de ces essais mixtes définie en lien avec l'ANSM ainsi que les développements mis en place et prévus dans le SIRIPH2G pour faciliter l'évaluation de ces dossiers.**

## 3. Informations transverses liées au SIRIPH2G

**La V6 du SI-RIPH2G est déployée depuis le 15 décembre 2022. Elle comprend les principales évolutions suivantes :**

- Création de liens entre des dossiers relevant d'une étude mixte de médicament et DM-DIV : Il est prévu à terme que le promoteur dépose deux dossiers sur les plateformes européennes (un sur le CTIS et un sur EUDAMED) ;
- Création d'une liste des experts volontaires à être sollicités par tous les CPP ;
- **Diverses améliorations et précisions relatives aux études** : message d'information sur les modalités de calcul de l'expiration de l'avis et ajout d'une notification automatique de rappel au déposant, amélioration des informations d'expiration, accessibilité du bouton pour gérer l'accès au dépôt de document de vigilance, alertes sur le caractère définitif des changements de statut d'étude ;
- **Diverses évolutions liées à l'interfaçage avec le CTIS** pour le suivi et le traitement des dossiers CTIS par le CPP.

**A noter** : La date de clôture du SI-CNRIPH, initialement prévue pour le mois d'octobre, a été reportée (la date précise n'a pas encore été communiquée par les services techniques).

## 4. Focus sur les essais décentralisés

La décentralisation des essais cliniques fait partie des facteurs identifiés de développement de la recherche. Ces essais décentralisés ou hybrides, qui ont pour particularité de se réaliser en tout ou partie en dehors de l'hôpital, sont en fort essor et la crise sanitaire que nous traversons depuis mars 2020 a accéléré le recours à ces derniers. Par ailleurs, le constat de nombreux retards dans les études

cliniques liés aux difficultés de recrutement des patients (liées notamment à la distance, au bien-être patient etc.) renforce l'intérêt de faciliter le recours à la décentralisation des recherches.

En préalable, il convient de rappeler que juridiquement, il est d'ores et déjà parfaitement possible en France de réaliser de tels essais hybrides dans la mesure où aucune disposition législative ou réglementaire ne va à l'encontre de certains aspects de la décentralisation des essais (e-consentement via le recours à la signature électronique, e-consultation, e-monitoring). Pour ces recherches comme pour tous les projets de recherches impliquant la personne humaine (y compris essais et investigations cliniques et études des performances), il convient d'obtenir les autorisations administratives requises (comité de protection des personnes et, le cas échéant, ANSM).

Des travaux sont actuellement en cours au sein de plusieurs structures (CNRIPH, ANSM, DGS, CNIL entre autres) afin de faciliter la mise en place de ces essais. Afin d'approfondir nos travaux et pour répondre au mieux aux enjeux et difficultés rencontrés dans la mise en place de ces recherches, n'hésitez pas à nous faire remonter tout point bloquant ou suggestion que vous jugeriez utile en écrivant à la BAL [dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr](mailto:dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr)

## 5. Focus sur la soumission des demandes de recours portant sur des avis défavorables des comités de protection de personnes :

### ➤ **Vigilance sur le respect du délai réglementaire d'un mois pour la soumission des demandes de recours pour tout projet de recherche :**

En cas d'avis défavorable émis par le CPP, le promoteur dispose de la possibilité d'introduire sur le SI RIPH2G une demande de recours.

Dans ce cas, la demande de second examen est attribuée aléatoirement via le SIRIPH 2G à un nouveau CPP qui doit réévaluer l'intégralité du dossier. Elle doit être soumise à un CPP dans un délai d'un mois maximum suivant la date de l'avis défavorable. Le déposant ne peut générer le brouillon de sa demande de recours que dans ce délai d'un mois. Néanmoins, le SI RIPH2G ne bloque pas la soumission du brouillon qui peut dès lors être finalisé et envoyé au-delà du délai d'un mois. **C'est pourquoi, en attendant une évolution du SI RIPH2G, le respect de ce délai doit être vérifié par les responsables administratives à réception du dossier de recours qui doivent déclarer le dossier irrecevable si le dossier a été soumis postérieurement à ce délai d'un mois.**

### ➤ **Vigilance sur la gestion actuelle de soumission des demandes de recours portant sur des dossiers CTIS :**

Les règles de gestion de dépôt des recours dans le SI RIPH2G, suite à un avis défavorable émis par le CPP sur les éléments de la partie II d'un dossier d'essai clinique, ne couvrent actuellement que les cas dans lesquels le dossier aurait un avis favorable partie I et défavorable sur la partie II. Sont donc exclus les cas dans lesquels l'avis défavorable sur la partie II serait émis avant celui sur la partie I ou encore les cas d'avis tacites Partie I.). Dans ces cas, le promoteur doit contacter dans le délai d'un mois à compter de l'avis défavorable la DGS pour lui indiquer qu'il souhaite déposer un recours sur la partie II. La DGS prendra alors en considération la date à laquelle le promoteur s'est manifesté pour introduire un recours à la suite de l'avis défavorable émis par le CPP. Une adaptation du SI RIPH2G est en cours pour lever ces cas de blocage.

## 6. Focus sur les documents destinés aux patients dans le cadre des dossiers d'essais cliniques

**Pour un dossier déposé sur le CTIS, doit-on considérer la « carte patient » comme un « patient facing document » et, dans l'affirmative, dans quelle langue ce document doit-il être soumis ?**

Les documents destinés aux patients sont des documents, autres que le matériel de recrutement ou les fiches d'information sur les sujets, présentés aux participants. Il peut s'agir de questionnaires, d'un journal du patient, d'une carte de patient.

Les documents destinés aux patients qui sont liés aux critères d'évaluation de l'essai clinique doivent être fournis avec le protocole dans la partie I du document, conformément à l'annexe I du CTR.

Les documents destinés aux patients devront être soumis conformément aux exigences linguistiques du protocole ainsi que, pour la France, en français. En effet, les documents destinés aux patients doivent être fournis aux participants à l'essai clinique dans une langue compréhensible pour les participants. Les promoteurs sont responsables de la qualité des traductions à fournir aux participants.

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

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

### a. Recherches mentionnées au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique portant sur les médicaments depuis le 26 mai

Cf. Diapo en PJ

### b. Investigations cliniques depuis le 26 mai

Cf. Diapo en PJ

## 2. Suivi des dossiers déposés sur le CTIS

Cf. Diapo en PJ

Pour mémoire, afin d'assurer la meilleure continuité de service et de garantir que des réponses seront apportées à toutes vos questions, nous vous remercions de bien vouloir utiliser les adresses des boîtes mails fonctionnelles :

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

Nous espérons que cette lettre vous apportera des informations utiles dans votre gestion de projets de recherche.

N'hésitez pas à nous faire part de toute suggestion d'amélioration de cette lettre à l'adresse [DGS-PLATEFORME-RIPH@sante.gouv.fr](mailto:DGS-PLATEFORME-RIPH@sante.gouv.fr).