

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,

Vous trouverez dans cette quatorzième lettre des informations relatives :

- à diverses actualités (notamment européennes) ;
- à des questions réglementaires diverses ;
- au suivi des délais d'évaluation par les CPP de certains projets de recherche.

1. Actualités

1.1. Phase pilote relative aux essais décentralisés

Suite à la publication, en décembre 2022, par la Commission européenne, de [recommandations européennes relatives aux essais cliniques décentralisés](#), et en complément des travaux menés par la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) afin de transposer ces recommandations européennes au niveau national, le ministère chargé de la santé via la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) ont lancé une phase pilote **via un guichet unique** afin **d'apporter des réponses effectives aux difficultés rencontrées** par les promoteurs académiques et industriels dès la phase de conception de leur recherche comportant un ou des éléments décentralisés.

Cette phase pilote a été lancée en janvier 2024. La date limite pour déposer une candidature est fixée au 30 septembre 2024.

Vous trouverez toutes les informations nécessaires pour candidater à cette phase pilote dans le communiqué joint à la présente lettre d'information.

1.2. Essais transitionnés

A compter du 30 janvier 2025, tout essai clinique de médicaments (EC) autorisé en application de la directive 2001/20/CE et disposant encore d'un site actif après le 30 janvier 2025 (c'est-à-dire un site dont la dernière visite du dernier patient ou toute intervention requise par le protocole est programmée après le 30 janvier 2025) devra être mis en conformité avec le règlement (EU) 536/2014. Pour cela, les promoteurs doivent soumettre, sur le portail CTIS, leur essai déjà autorisé sous Directive. Une procédure simplifiée (c'est-à-dire simple procédure administrative sans évaluation au fond) a été mise en place au niveau européen afin de faciliter la soumission et l'évaluation de ces dossiers déjà autorisés.

Attention : Dans CTIS, lorsque le promoteur dépose sa demande de transition, il doit effectuer la soumission d'une demande initiale et cocher la case « Transition Trial ».

Dans le cas où le promoteur doit effectuer la resoumission de sa demande de transition, la case « Transition Trial » est absente. Par conséquent, le dossier n'apparaît pas comme étant un dossier de

transition mais comme un dossier initial classique. Il est donc essentiel dans ce cas que le promoteur qui veut resoumettre un dossier transitionné fasse preuve de vigilance et l'indique de manière claire dans la « *cover letter* ». Ceci permettra un meilleur traitement du dossier en prenant en compte son aspect transitionné.

Vous trouverez toutes les informations nécessaires au dépôt et au traitement de ces essais dits « transitionnés » dans le guide ci-joint ainsi que de plus amples informations sur le site de la [Commission européenne](#).

Attention, à partir du 31 janvier 2025, des mesures correctives prévues à l'article 77 du règlement pourront être prises à l'encontre des promoteurs d'EC autorisés sous la directive 2001/20/CE qui n'auraient pas été transitionnés.

1.3. Focus sur les essais mixtes (médicament + DM/ médicament + DMDIV)

Le sujet relatif aux essais mixtes est traité au sein d'un groupe de travail européen (cf. le paragraphe 1.4.1). Dans l'attente de la diffusion de consignes européennes relatives au dépôt et à l'évaluation de ces dossiers, vous trouverez ci-dessous la procédure définie pour le territoire français.

1.3.1. Qu'est-ce qu'une recherche mixte ?

On entend par recherche mixte, une recherche au cours de laquelle sont étudiés à la fois un médicament et un dispositif médical (DM) ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV).

Concernant le DM, tel que défini à l'article 2 du Règlement (UE) n°2017/745 (RDM), il peut être utilisé dans un essai clinique (EC) de médicament en l'absence de marquage CE ou dans une destination différente de celle de son marquage CE.

Si le protocole de l'EC prévoit un(des) objectif(s) spécifiquement lié(s) au DM, une investigation clinique (IC) de ce DM devra être déposée conformément au chapitre VI du RDM, selon les modalités décrites dans l'Avis aux promoteurs publié sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1>.

Dans le cas où l'EC n'a aucun objectif sur ce DM, il ne s'agit pas d'un essai mixte et aucune IC n'est requise. La brochure de l'investigateur et le dossier technique du DM devront être versés dans le dossier de l'EC de médicament.

Concernant le DIV, le guide MDCG 2022-10 issu du règlement (EU) n°2017/746 (RDIV) précise notamment que les DIV évalués au cours des recherches mixtes ne sont pas nécessairement des tests compagnons. Il rappelle aussi que le promoteur doit déposer une étude des performances (EP) du DIV conformément au chapitre VI du RDIV lorsque l'EC prévoit l'utilisation d'un produit répondant à la définition d'un DIV, mentionnée au point 2 de l'article 2 du RDIV, qu'il soit non marqué CE ou marqué CE mais utilisé dans l'EC dans une destination différente de celle de son marquage CE et qu'il réponde aux conditions énoncées à l'article 58 du RDIV. L'EP devra être déposée selon les modalités décrites dans l'Avis aux promoteurs publié sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/08/aec-doc039-v01-aap-dmdiv-partie-ii-modalites-pratiques.pdf>

Dans le cas où le DIV est marqué CE, utilisé dans l'EC dans les mêmes conditions que celles de son marquage CE, ou qu'il correspond à un test répondant aux exigences de l'article 5.5 du RDIV (test in-house), une EP n'est pas nécessaire.

1.3.2. Quelle est la procédure de dépôt d'une recherche mixte ?

En l'absence de recommandations européennes, une recherche mixte est considérée, en France, comme étant un seul et même dossier. Cela signifie que ces deux parties doivent être soumises et évaluées en même temps. **Le promoteur doit déposer le même jour et en premier lieu sur le CTIS le projet de recherche portant sur le médicament** (la notion de recherche mixte est mentionnée dans la « cover letter ») **puis le dossier de demande d'autorisation d'IC ou d'EP** comme suit :

- Lorsqu'il s'agit d'un essai mixte impliquant un DIV, le promoteur doit déposer son dossier sur le SIRIPH 2G en précisant le numéro du dossier médicament auquel l'EP doit être rattachée afin que ce dossier soit attribué au même CPP que le dossier médicament.
- Lorsque qu'il s'agit d'un essai mixte impliquant un DM, le promoteur doit déposer son dossier dans le SIRIPH 2G et le laisser au statut « brouillon ». Il doit transmettre le numéro du dossier attribué à l'IC par le SIRIPH 2G à DGS-RBM@sante.gouv.fr afin que la DGS attribue le dossier d'IC au CPP qui a reçu le dossier médicament.
- Dans les 2 cas, le promoteur doit déposer son dossier d'autorisation d'IC ou d'EP auprès de l'ANSM à l'adresse mail suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

Attention, en pratique les deux parties doivent être soumises simultanément, d'abord sur le CTIS puis sur le SI RIPH2G en indiquant bien, pour les études des performances, le numéro CTIS du dossier médicament. Pour les études mixtes avec un dossier DM, nous invitons les promoteurs à contacter dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr pour que nous puissions demander au CPP désigner pour le dossier DM de faire une demande de réaffectation et que nous puissions, in fine, attribuer ce dossier DM au CPP traitant de votre dossier portant sur le médicament.

1.3.3. Recommandations relatives à l'évaluation d'une recherche mixte

Les avis déposés sur le CTIS et le SIRIPH2G doivent être identiques. En effet, bien que le dossier complet de la recherche mixte soit composé d'une partie médicament et d'une partie DM ou DMDIV, il s'agit en réalité d'un seul projet de recherche qui doit donc être évalué comme tel. Dans la mesure du possible, le CPP concerné s'efforce de traiter ce dossier simultanément. Ainsi, lorsque le CPP émet une demande d'information sur l'une des parties du dossier, il doit également le faire sur l'autre partie du dossier.

Lorsque le promoteur répond à ses demandes d'information et modifie des documents, il doit le faire également sur les deux parties.

Enfin un seul et même avis du CPP doit être rendu mais déposé sur le CTIS et sur le SI RIPH2G.

Par ailleurs, lorsque le promoteur soumet une modification substantielle, il doit la soumettre sur le CTIS et sur le SI RIPH2G. Attention, lorsque la MS ne concerne que des aspects portant sur le DM/DMDIV sans impact sur les documents propres à la partie médicament alors la MS n'est pas à soumettre sur le CTIS : les documents modifiés seront à mettre à jour sur le CTIS après que la MS « DM/DMDIV » ait été autorisée.

1.4. Points sur les travaux européens

Pour l'ensemble des groupes présentés ci-dessous, les intérêts des CPP sont représentés par des membres de la CNRIPH issus des CPP, des représentants de la CNCPP ainsi que par des représentants de la DGS. Ces représentants travaillent de concert avec l'ANSM au sein des différents projets et groupe de travail européens.

1.4.1. COMBINE project group

Les projets de recherche portant à la fois sur un médicament et un DM ou DMDIV sont de plus en plus fréquents et suscitent de nombreuses questions émanant tant des promoteurs que des évaluateurs confrontés à l'application des différents règlements européens.

Après avoir produit un rapport identifiant les principaux points de blocage, le groupe de travail européen s'attèle aujourd'hui à établir une procédure commune à l'ensemble des Etats membres permettant d'évaluer de tels projets de recherche.

Le rapport du groupe COMBINE est disponible sur le site de la [Commission européenne](#).

1.4.2. CTR Collaborate Project

Le règlement européen relatifs aux essais cliniques de médicaments sera la seule réglementation applicable en matière d'essai clinique à compter du 31 janvier 2025 pour tous les essais cliniques. Dans un objectif de constante amélioration du cadre juridique applicable à la recherche, le CTR Collaborate analyse depuis septembre la mise en place du règlement dans les différents Etats membres.

Après un travail d'analyse, ce groupe travaille actuellement à l'identification d'axes d'amélioration et de solutions à mettre en place pour faciliter la collaboration des Etats entre eux mais aussi des autorités compétentes avec les comités d'éthiques.

1.4.3. PA 11

La Priority Action n°11 (PA 11) du plan Act EU (co-construit par la Commission européenne, l'EMA et l'HMA), a donné lieu à un groupe de travail mis en place à la fin de l'année 2023. Ce groupe de travail a pour objet l'élaboration de procédures applicables à l'évaluation des produits de santé en cas d'urgence sanitaire. Les trois objectifs de ce chantier sont de favoriser l'inclusion des comités d'éthiques dans les pré-soumissions de projets de recherche, de déterminer le dossier type pour cette procédure et d'assurer une coordination, une flexibilité et une harmonisation entre les différents Etats-membres.

1.4.4. CT-CURE Joint Action

CT-CURE Joint Action est une collaboration entre 15 Etats-membres visant une évaluation harmonisée et accélérée d'essais cliniques multinationaux de médicaments contre la COVID-19. Le projet, lancé en 2021, a été prolongé pour mener des travaux type retour d'expérience sur les fast track COVID-19, afin de se questionner sur la pérennisation de ce type de procédure accélérée pour d'autres maladies pandémiques.

1.5. Devenir expert au sein d'un CPP

Vous trouverez en pièce-jointe de cette d'information une plaquette de présentation qui explicite notamment le rôle et les missions des experts au sein des CPP. Le SI-RIPH2G permet à des experts de s'inscrire sur une liste nationale d'experts volontaires, directement disponible sur le SI-RIPH2G, permettant aux CPP de faire appel à leur expertise. Cette plaquette détaille la procédure à suivre par un expert pour candidater sur cette liste nationale.

Si vous souhaitez devenir expert au sein d'un CPP, nous vous invitons à vous référer au flyer en pièce-jointe afin de connaître les modalités de candidature.

1.6. Publication d'un document relatif à la qualification des modifications substantielles soumises aux CPP

Vous trouverez en pièce-jointe de la présente lettre d'information un document relatif à la qualification des modifications substantielles soumises aux CPP. Ce document est le fruit d'un groupe de travail au sein desquels étaient présents l'ensemble des acteurs de la recherche.

Ce document, destiné aux Comités de protection des personnes (CPP) et aux promoteurs, a pour objectif de rappeler la réglementation, de présenter une liste d'exemples de modifications considérées en règle générale par les CPP comme substantielles ou comme non substantielles et d'émettre certaines recommandations.

La liste d'exemples, non exhaustive, a été établie à partir des réglementations européennes et nationales et en tenant compte des guides et avis, notamment l'avis aux promoteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de l'expérience pratique des CPP en matière de modifications apportées à des recherches cliniques.

1.7. Diversification des compétences des CPP

A ce jour, 21 CPP évaluent l'ensemble des projet de recherches, 7 CPP évaluent uniquement des dossiers portant sur le médicament et 11 CPP évaluent uniquement des dossiers portant sur des dispositifs médicaux ou sur des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Au terme des échanges, à ce jour, 28 CPP évaluent des recherches portant sur le médicament (IDF1, IDF3, IDF4, IDF5, IDF6, IDF7 ; IDF11 ; O1 ; O3, O4, O5, O6, SE2, SE3, SE4, SM1, SM2, SM3, SM4, SOOM1, SOOM2, SOOM4, EST1 ; Est3, Est4 et NO2).

L'ensemble des CPP traite de ces essais transitionnés.

1.8. Publication du décret OM

La LOI n° 2024-456 du 23 mai 2024 ratifiant l'ordonnance no 2023-285 du 19 avril 2023 portant extension et adaptation à la Polynésie française, à la Nouvelle-Calédonie et aux îles Wallis et Futuna de diverses dispositions législatives relatives à la santé a été publiée.

Dans le respect des compétences de l'Etat et de ces collectivités, cette ordonnance permet de rendre applicables, à Wallis-et-Futuna, en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française, dans leur version applicable en métropole, les dispositions se rapportant aux recherches impliquant la personne humaine soumises au livre 1er du titre II du code de la santé publique.

1.9. Informations liées au SIRIPH2G

Mise en production d'une nouvelle version (V10) en juillet 2024

De nombreuses améliorations de fonctionnalités déjà existantes seront mis en production à compter de juillet 2024 et la page d'accueil de tous les utilisateurs (déposant, gestionnaire, instructeur, expert, ANSM et super administrateur) a été refondue. De nouveaux tableaux de bord ont été travaillés en concertation avec un panel d'utilisateurs afin de répondre au mieux aux besoins de chacun. Ces tableaux de bord permettent de mieux visualiser les dernières alertes et les actualités. Ils sont également complétés d'indicateurs et de pages permettant de consulter plus d'items.

Par ailleurs, le SI-RIPH2G permet une centralisation des avis défavorables rendus par l'ensemble des CPP. Afin de faciliter le travail de la CNRIPH dans sa mission relative à l'analyse des avis défavorables, il a été intégré dans le SI différents items/motifs d'avis défavorables définis par la CNRIPH sous forme de menu déroulant à choix multiples. Les CPP devront ainsi obligatoirement cocher dans la liste le ou les items qui motivent l'avis défavorable. L'export disponible depuis l'onglet des avis défavorables a été enrichi avec l'indication de ces motifs pour permettre des travaux d'extraction et d'analyse statistique.

2. Questions réglementaires et bonnes pratiques

2.1. Un médecin junior peut-il être investigateur d'une recherche clinique ?

Au sens du droit national, un médecin est, au titre de l'article L. 4111-1 du code de la santé publique, titulaire d'un diplôme mentionné au L. 4131-1, autrement dit du diplôme d'état, complété, du diplôme d'études spécialisées (DES) mentionnant la spécialité dans laquelle il est qualifié.

Le docteur junior est un étudiant de troisième cycle qui a validé la phase 2 de la spécialité suivie, qui a soutenu avec succès sa thèse et qui accomplit la phase 3 de son DES. Il est inscrit sur un tableau spécial établi par l'ordre des médecins (cf. Articles R.6153-1 et R. 6153-1-1 du code de la santé publique). Il exerce des fonctions de prévention, de diagnostic, de soins et, le cas échéant, des actes de biologie médicale ou des missions de pharmacie hospitalière, avec pour objectif de parvenir progressivement à une pratique professionnelle autonome.

Cette compétence est appréciée par un comité de protection des personnes qui s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

La réponse à la question de savoir si un docteur junior peut être investigateur d'une étude clinique varie en fonction de la réglementation applicable :

- Pour les recherches impliquant la personne humaine :

L'article L. 1121-3 du code de la santé publique prévoit que l'investigateur peut être une personne qualifiée sous réserve du respect de certaines conditions. Ainsi, toute personne dont l'expérience est en cohérence avec une recherche mentionnée au 2° ou au 3° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique peut prétendre être investigateur sous réserve de l'avis favorable du comité de protection des personnes.

Ainsi un docteur junior peut être investigateur d'une RIPH dans les conditions prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique après accord du comité de protection des personnes.

- Pour les essais cliniques de médicaments relevant du règlement (UE) 536/2014 (CTR):

Au sens de l'article 49 du CTR, l'investigateur d'un essai clinique de médicaments doit être un docteur en médecine.

Le docteur junior ne peut donc pas être investigateur d'un essai clinique de médicaments.

- Pour les investigations cliniques relevant du règlement (UE) 2017/745

Aux termes de l'article 62.6 du MDR, « *L'investigateur est une personne dont la profession donne le droit, dans l'État membre concerné, de jouer le rôle d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients. Toute autre personne participant à la conduite d'une investigation clinique a le niveau d'études, la formation ou l'expérience appropriés dans la discipline médicale concernée et pour ce qui est de la méthodologie de recherche clinique pour accomplir les tâches qui lui incombent.* ».

Par ailleurs, l'article L. 1125-6 du code de la santé publique prévoit, en parallélisme avec la loi dite « Jardé » que l'investigateur d'une investigation clinique peut être une personne qualifiée. Ainsi, toute personne dont l'expérience est en cohérence avec la recherche peut prétendre être investigateur si la recherche comporte des risques et des contraintes au maximum qualifiables de minimales. Cette compétence est appréciée par un comité de protection des personnes qui s'assure de

l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de l'investigation clinique.

Le docteur junior peut donc être investigateur d'une investigation clinique dans les conditions prévues à l'article L. 1125-6 du code de la santé publique après accord du comité de protection des personnes.

- Pour les études des performances relevant du règlement (UE) 2017/746

Aux termes de l'article 58.7 du RDIV, « *L'investigateur est une personne dont la profession donne droit, dans l'État membre concerné, à intervenir en tant qu'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients ou de la biologie médicale* ».

Par ailleurs, l'article L. 1126-5 du code de la santé publique prévoit, en parallélisme avec la loi dite « Jardé » que l'investigateur d'une étude des performances peut être une personne qualifiée. Ainsi, toute personne dont l'expérience est en cohérence avec la recherche peut prétendre être investigateur si la recherche comporte des risques et des contraintes au maximum qualifiables de minimales.

Cette compétence est appréciée par un comité de protection des personnes qui s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de l'étude des performances.

Le docteur junior peut donc être investigateur d'une étude des performances dans les conditions prévues à l'article L. 1125-6 du code de la santé publique après accord du comité de protection des personnes

2.2. Bonnes pratiques à destination des promoteurs pour faciliter le traitement des MS

Lorsque des documents sont modifiés dans le cadre d'une MS, le CTIS ne permet pas de les distinguer des versions initiales. Ainsi, les documents modifiés dans le cadre d'une MS sont situés dans le même bloc que les versions antérieures de ces documents. Par conséquent, lors de l'évaluation d'une MS par un CPP, ce dernier n'a pas de moyen permettant de filtrer et ainsi d'identifier facilement les nouvelles versions desdits documents.

Nous invitons les promoteurs à indiquer correctement dans le courrier de la MS les documents ayant été modifiés afin de faciliter l'évaluation de ces MS par l'ANSM et les CPP.

2.3. Bonnes pratiques à destination des promoteurs relative à l'émission d'une note d'information et d'un formulaire de consentement dans une langue autre que le français

Le promoteur peut transmettre à un participant à la recherche un document d'information patient dans une autre langue que le français si ce dernier ne comprend pas le français.

Pour cela, il doit transmettre au patient une traduction de la dernière version des documents approuvée par le CPP. Il ne peut s'agir des documents approuvés par un comité d'éthique d'un autre État membre. En effet ces documents doivent être la traduction de la note d'information patient validée par un CPP. Il doit également informer le CPP de cette situation par le biais d'une notification pour information.

Par ailleurs, pour inclure un participant étranger à une activité de recherche tout en garantissant la bonne information et le consentement éclairé de ce dernier, il faudra que le promoteur traduise la note d'information écrite en français accompagnée d'un certificat de « traduction conforme » par un professionnel reconnu.

Le CPP évalue, par ailleurs, si ce mode de fonctionnement est acceptable.

3. Suivi des délais d'évaluation par les CPP 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 pour toute question relative au fichier VRB, au SIRIPH2G ou au CTIS ;
- 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.