

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 dix-septième lettre des informations relatives :

- Aux actualités européennes ;
- Aux principales évolutions de la V13 du SI RIPH2G ;
- A la mise en service de la nouvelle version du fichier VRB ;
- Au groupe de travail mis en place par l'Agence de l'Innovation en Santé et F-CRIN sur les évolutions méthodologiques en recherche clinique ;
- A divers actualités et rappels juridiques ;
- Au suivi des délais d'évaluation par les CPP de certains projets de recherche.

## ACTUALITES EUROPEENNES

La « délégation française » à l'Europe fête ses deux ans !

La « délégation française » à l'Europe est un groupe de travail réunissant des membres issus de l'ANSM, des organisations représentatives des CPP (CNRIPH & CNCP) et de la DGS. Ces représentants travaillent à définir et à porter une position commune dans les différents groupes de travail de la Commission européenne.

Depuis maintenant deux ans, cette délégation participe aux nombreux groupes de travail européens portant sur les essais cliniques de médicament et permet ainsi de porter d'une seule voix notre position : l'attractivité de la recherche clinique en Europe doit se faire en garantissant un haut niveau de protection des personnes et en renforçant la qualité des dossiers de demande d'autorisation de la recherche.

Ce principe cardinal guide les positions affirmées par la délégation au cours des discussions et travaux portés au sein du CTCG, du CTAG ou du MedEthicsEU. C'est notamment le cas dans les échanges visant à simplifier les dossiers de demandes d'autorisation et à accélérer leur évaluation.

A l'aune de cet objectif, la délégation a participé à de nombreux travaux européens comme la mise en place des bonnes pratiques relatives aux RFI, la définition de la procédure pilote COMBINE ou encore l'harmonisation des documents attendus partie II (cf. [site du ministère de la santé.](#))

C'est également avec cette volonté que la délégation s'implique dans de nouveaux projets européens tels que la mise en place d'une procédure d'urgence pour répondre aux futures crises sanitaires ou la révision du règlement européen portant sur les essais cliniques de médicament.

Nous profitons de ces quelques mots pour remercier chaleureusement les membres de cette délégation pour leur engagement, leur disponibilité et réactivité qui permettent à la France de défendre une recherche attractive, éthique et réalisée dans l'intérêt de la santé publique.

## PRINCIPALES EVOLUTIONS DE LA VERSION 13 DU SI-RIPH2G

Cette nouvelle version du SI-RIPH2G introduit des nouveaux champs facultatifs à destination des déposants afin de les implémenter dans la plateforme ECLAIRE dont l'objectif est de faciliter l'inclusion de participants. Elle inclut également diverses fonctionnalités d'amélioration de l'utilisation du SI-RIPH2G.

- Organisation des études en onglet (déposant, gestionnaire, instructeur)

Pour faciliter la navigation et que chaque profil d'utilisateur ait accès à toutes les informations le concernant dans les études, la structure de ces dernières s'organise dorénavant sous forme d'onglets en haut des études. Cet affichage permet notamment aux gestionnaires de naviguer entre les onglets « Informations générales », « Partie 1 » et « Partie 2 » dans les études soumises en application du règlement européen n° 2014/536 portant sur les essais cliniques de médicaments uniquement. Pour les déposants, il permet de naviguer facilement entre l'onglet « Informations générales », contenant toutes les informations à destination du CPP, et celui « Informations relatives à la publication Eclairé », explicité ci-dessous.

- Publication de l'étude sur Eclairé (déposant)

Le SI-RIPH2G intègre dès à présent des nouveaux champs accessibles depuis l'onglet « Informations relatives à la publication Eclairé » sur tous les nouveaux dossiers, les dossiers en cours d'instruction et sur toutes les études approuvées par un CPP. La publication sur Eclairé signifie que les données de l'étude saisies sur le SI-RIPH2G sont dupliquées sur l'API « ECLAIRE », disponible sur le site public data.gouv.fr. Ces données sont ensuite exploitées par des sites ou initiatives tels que Sante.fr ou Clintopia.fr. L'objectif de ces nouveaux champs facultatifs est de fournir au grand public une meilleure visibilité sur les études en cours pour faciliter l'inclusion de volontaire sains et/ou de patients. 2

- Resoumission d'un dossier DM-DIV lié à un dossier médicament (déposant, gestionnaire)

Il est désormais possible de resoumettre un dossier DM-DIV lié à un dossier médicament si le dossier DM-DIV est au statut « Non recevable », « Caduc », « Abandonné » ou « Hors champs RIPH ». Cette procédure permet d'une part de conserver le lien entre le dossier DM-DIV resoumis et le dossier médicament, et, d'autre part, que le dossier DM-DIV resoumis soit attribué au CPP ayant déjà commencé son évaluation.

- Affichage de la date de séance dans les jalons d'un dossier (gestionnaire, instructeur)

Dorénavant la date de la séance à laquelle un dossier est inscrit est affichée dans les jalons du dossier, elle est affichée en vert et en italique et suit le même fonctionnement que les jalons déjà présents.

## REFONTE DU FICHIER VRB, MISE EN SERVICE DE LA NOUVELLE VERSION

Conformément aux dispositions du code de la santé publique (article L. 1121-16, L. 1125-14 et L. 1126-13), les personnes qui se prêtent à des recherches mentionnées au 1° de l'article L.1121-1, qui perçoivent une indemnisation ou doivent respecter une période d'exclusion, sont tenues d'être enregistrées dans le « *fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales* », dénommé VRB (<https://vrb.sante.gouv.fr>).

Ce fichier a pour objectif de mettre en place un système garantissant la sécurité des participants, le respect de la période d'exclusion et du montant maximum des indemnisations permises. En effet, dans une recherche clinique, le médecin investigateur peut fixer une durée pendant laquelle le sujet ne peut pas participer à un autre essai. Ceci a pour but d'éviter les interactions médicamenteuses ou le risque de voir des sujets volontaires mettre leur vie en danger en participant à un nombre excessif d'essais.

Pour dépasser les limites techniques et l'obsolescence du fichier VRB actuellement disponible, des travaux de refonte ont été engagés. La nouvelle version, intégrée au SI-RIPH2G, sera disponible à partir de la mi-septembre. Nous vous communiquerons d'ici là une synthèse du guide utilisateur (le guide utilisateur complet sera disponible en ligne sur le site du SI-RIPH2G).

Pour rappel, ce fichier est confidentiel et géré par le ministère de la santé. Son accès est réservé aux promoteurs et aux investigateurs :

1. Le représentant du promoteur enregistre un ou plusieurs projets de recherche pour le compte de son organisme ;
2. Ce dernier enregistre également les différents investigateurs rattachés à chacun de ces projets de recherches ;
3. Les investigateurs ainsi créés peuvent ensuite enregistrer la participation des volontaires à ces mêmes projets.

Le guide utilisateur complet sera disponible en ligne sur le site du SI-RIPH2G.

## SUIVI DU GT AIS/F-CRIN « EVOLUTIONS METHODOLOGIQUES EN RECHERCHE CLINIQUE »

Le groupe de travail a été mis en place au printemps 2023 dans le cadre du plan France 2030 pour évaluer l'impact de l'évolution des méthodologies d'essais cliniques. L'objectif central est d'accélérer le développement et l'accès aux innovations en santé. Face aux défis posés par la complexité croissante de la recherche médicale, de nouveaux outils, approches et conditions de recours sont explorés afin d'améliorer la pertinence scientifique tout en respectant les standards réglementaires.

Un groupe de travail a été constitué pour analyser concrètement ces nouvelles approches avec à la clé trois rapports successifs d'analyse, d'état des lieux, de prérequis voire de recommandations de recours. L'accent est mis sur l'apport de preuves tangibles permettant la qualification de ces méthodes dans le cadre réglementaire actuel. Les principales innovations étudiées reposent sur trois champs majeurs : les données de vie réelle (RWD), l'intelligence artificielle (IA) et les modèles de simulation in silico.

Plusieurs méthodologies ont été identifiées et évaluées :

- Émulation d'essais cliniques (target trial emulation) : mimant la rigueur des essais randomisés, cette approche est jugée recevable et pertinente, notamment pour les maladies rares ou lorsque la randomisation classique est impossible.
- Essais randomisés augmentés par données externes : prometteurs mais encore exploratoires, ils nécessitent une forte vigilance sur la compatibilité des données et la traçabilité.
- Suivi post-AMM : utilisation des données de vie réelle ou soins courants pour compléter l'évaluation de la performance et de la sécurité des traitements en vie réelle.

Au-delà, l'IA permet déjà des avancées validées dans l'optimisation opérationnelle des essais (recrutement, randomisation, suivi). Des modèles pronostiques et l'usage de patients virtuels ouvrent également des perspectives, bien que leur intégration dépasse encore les cadres standards et demande un encadrement méthodologique strict.

Aujourd'hui, avec le lancement par l'Agence nationale de la recherche (ANR) en avril 2025 d'un Appel à manifestation d'intérêt (AMI) qui vise à identifier des projets capables de démontrer la valeur ajoutée de ces approches, en termes de rapidité, de coûts et de niveau de preuve, l'action engagée par l'Agence de l'innovation en santé (AIS) et F-CRIN est passée à l'étape de démonstration (accès à l'AMI : <https://bit.ly/45V6AzS>).

Les consortiums publics-privés sont encouragés, avec priorité donnée aux projets déjà matures. Le financement pourra soutenir la partie démonstratrice des méthodes, en particulier via des études ancillaires.

Les candidats avaient jusqu'au 24 juin 2025 pour soumettre leur lettre d'intention avec une sélection finale sur dossier complet prévu en fin d'année.

Un suivi opérationnel des cas pilotes lauréats est prévu, accompagné d'un appui méthodologique, réglementaire et data, afin de dégager des "success stories" (ou les faiblesses des cas pilotes non aboutis) contribuant à la diffusion de ces pratiques et à l'accélération des parcours d'innovation en santé.

## ACTUALITES ET RAPPELS JURIDIQUES

### PROJET DE LOI DE SIMPLIFICATION DE LA VIE ECONOMIQUE - ARTICLE 22-

L'article 22 du projet de loi de simplification de la vie économique issu du Sénat a été adopté par l'Assemblée nationale en première lecture. Ce projet de loi doit passer en commission mixte paritaire prochainement. Il prévoit des mesures de simplification qui sont les suivantes :

- Importation et exportation d'échantillons biologiques pour les RIPH (articles L. 1221-12, L. 1235-1, L. 1245-5-1)

Actuellement, une RIPH comprenant une importation et une exportation d'échantillons biologiques nécessite en plus de l'autorisation de l'ANSM (le cas échéant) et de l'avis du CPP une autorisation du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESR). Cet amendement supprime l'autorisation du MESR afin de simplifier cette procédure. Ainsi, l'autorisation de la recherche vaut autorisation d'importation ou d'exportation de ces dérivés, tissus et cellules issus du corps humain.

- Réutilisation des données et droit d'opposition (articles L. 1122-1-1, L. 1124-1, L. 1125-17 et L. 1126-16)

Cette mesure clarifie les démarches administratives des promoteurs des recherches cliniques, dans les cas où ces recherches nécessitent, dans le cadre de « bras contrôles » ou de « bras témoins », la réutilisation de données recueillies dans le cadre de la prise en charge ou d'études antérieures.

Le recueil du consentement des patients participant au bras contrôle/témoin n'est pas toujours possible, tout comme la délivrance d'une information individuelle, conduisant les promoteurs à « découper » leur projet pour faire échapper le bras témoin au régime juridique applicable aux RIPH.

Ainsi, la simplification consiste dans la possibilité d'adapter dans une même recherche les modalités d'information et d'accord pour chaque composante de la recherche en fonction des caractéristiques de cette composante (au sens d'un ensemble de personnes constituant tout ou partie d'un groupe ou bras de la recherche) : recherche sur la personne ou recherche sur des données réutilisées.

- Lieu et territoire de recherche (articles L. 1121-13, L. 1125-12 et L. 1126-11)

Il est précisé que le domicile du participant peut-être un lieu de recherche (pour toutes les recherches : RIPH, médicament, DM, DMDIV). Cela était déjà le cas précédemment mais cela n'était pas écrit dans le code de la santé publique.

La notion de territoire de recherche est définie comme *un regroupement coordonné d'acteurs agissant, dans le cadre de recherches mentionnées au présent titre, selon une stratégie qu'ils définissent par voie conventionnelle*. Cette notion permettra de mutualiser les démarches des différents établissements de recherche d'un territoire, en regroupant hospitaliers, maisons de santé et libéraux, tous volontaires, et en accélérant et facilitant les phases de contractualisation et d'ouverture des centres pour les essais cliniques à promotion industrielle et académique.

- Etendre le rôle d'investigateur aux chirurgiens-dentistes et aux sage-femmes/maïeuticiens dans le cadre des essais cliniques de médicaments (article L. 1121-3)

Actuellement, les sage-femmes et les chirurgiens-dentistes ne peuvent pas être désignés comme investigateur d'un essai clinique de médicament, alors qu'ils le pouvaient avant l'entrée en vigueur du CTR. L'amendement vise à rétablir la situation antérieure et, ainsi, à faciliter la conduite d'essais cliniques de médicaments dans le domaine de la maïeutique et dans le domaine de l'odontologie.

- Permettre un contrôle qualité et préciser que ce contrôle peut être fait à distance (articles L. 1121-3, L. 1124-1)

Les dispositions permettant aux personnes chargées du contrôle de qualité des données d'accéder aux données médicales strictement nécessaires à ce contrôle ne sont plus applicables pour les essais cliniques de médicaments. L'accès à ces données pourrait ainsi être refusé à ces personnes, alors que ce contrôle de qualité, indispensable, est prévu par les bonnes pratiques cliniques et par l'annexe 1 du CTR. Il est proposé d'étendre cet accès aux personnes en charge de l'assurance de la qualité, pour les essais cliniques de médicaments.

Cet amendement précise par ailleurs à l'article L. 1121-3 du CSP la possibilité d'effectuer au moins pour partie un contrôle qualité à distance sous réserve de respecter les dispositions du règlement général sur la protection des données et de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Cela répond à la nécessité d'avoir un cadre juridique clair pour les pratiques de surveillance et vérification des données à distance par les promoteurs.

- Circuit du médicament (article L. 5126-7)

Dans le cadre des projets d'essais cliniques de médicaments il est désormais précisé que les PUI peuvent délivrer des médicaments au centre investigateur dans les lieux de recherche où la recherche est réalisée.

#### PROROGATION REGLEMENTS DM ET DMDIV

Contrairement au règlement (UE) n°536/ 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments, le règlement (UE) n°2017/ 745 relatif aux dispositifs médicaux et le règlement (UE) n°2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ne prévoient pas de caducité des avis rendus sur les investigations cliniques ou sur les études des performances.

Ainsi, si au bout de deux ans, la recherche n'a pas débuté, l'étude ne devient pas caduque. Pour ces recherches, aucune demande de prorogation n'est donc à effectuer.

#### INFORMATION SUR LE REMBOURSEMENT DES FRAIS DE PARTICIPATION A LA RECHERCHE

Des prestataires de services externes par l'intermédiaire desquels les participants à l'essai peuvent ou doivent régler les frais éventuels sont de plus en plus engagés par les promoteurs de la recherche (par exemple Greenphire ou ClinCard). À cet égard, les aspects suivants, entre autres, doivent être pris en compte :

- Le recours à un tel prestataire de services ne doit être mis en œuvre que comme un service facultatif pour le participant à l'essai. Il convient de proposer d'autres modalités de remboursement qui ne font pas appel à un prestataire de services externe ;
- Il convient également de s'assurer que le participant n'encourt aucun risque en termes de coûts (par exemple, intérêts de retard, frais de en cas de perte de la carte de débit, frais de non-utilisation, numéros de téléphone payants, etc.). Le promoteur reste responsable des coûts induits par le recours à ces services externes. Les informations sur le règlement des litiges doivent être disponibles en français ;
- Seules les données nécessaires aux opérations de paiement peuvent être transmises. Les informations relatives à la protection des données doivent être complètes et correctes. Si le transfert vers des pays tiers ne peut être évité des clauses contractuelles protectrices doivent être conclues avec le fournisseur. Si cela n'est pas possible, un autre fournisseur doit être sélectionné ;

L'implication d'un prestataire de services doit être abordée dans le formulaire d'information et consentement. Il peut être fait référence à un document d'information externe, celui-ci doit être soumis dans le cadre de la demande d'autorisation d'essai clinique déposé dans le CTIS.

## SUIVI DES DELAIS D'EVALUATION PAR LES CPP DES DOSSIERS DEPOSES SUR LE CTIS

[Cf. Diapo relatif aux délais d'évaluation](#)