



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# WEBINAIRE Règlement Européen Essais Cliniques Médicaments

Lundi 23 Janvier 2023



# Ordre du Jour

- ◆ Introduction (ANSM)
- ◆ Présentation de G.Musch (Agence Belge & co-Chair Europe CTCG)
- ◆ Bilan à 1 an (ANSM)
- ◆ CTIS en pratique (ANSM)
- ◆ Point sur les aspects vigilance (ANSM)
- ◆ Présentation EC décentralisés (DGS/CNRIPH/ANSM)
- ◆ Conclusion (ANSM)

# INTRODUCTION

# Présentation de Greet Musch

(Agence Belge & co-Chair Europe CTCG)



**The implementation of the Clinical Trial Regulation  
State of play at EU and national level  
Future initiatives**

ANSM , 23 th January 2023

Greet Musch , famhp (Be)  
Vice Chair CTCG

# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : general

## Survey on the implementation of the Clinical Trials Regulation

- This closed survey was run between 18 July and 9 September 2022 and targeted to clinical trials sponsors (CTIS users and stakeholder associations).
- The survey collected 62 answers from commercial and non-commercial sponsors. A preliminary analysis of these answers shows the following major issues:

**CTIS:** difficult to use for complex trials, bugs, lack of functionalities

**CTR:** difficult to cope with the deadlines for RFIs, with new provisions on transparency

**Lack of harmonization** between the MS: additional requirements out of the scope of the CTR, work outside CTIS, no single fee system, guidelines not followed

**Lack of preparedness** of certain MS: delays not respected, application refused because national legislation not in place, lack of guidelines & templates

**Inconsistencies** between the CTR rules and the rules in GDPR, in IVDR



# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : general

## Solutions to be provided

### EMA - CTIS

- Guidance and training available
- New CTIS update in December 2022 and January 2023
- Further bug correction until January 2023 (core functions) and after 2023
- New functionalities in 2023 & 2024
- Q&A document (ACT EU deliverable under PA2) + guidance on CCI and PA

### CTAG and CTEG

- Guidance revision and addition (Q&A)
- List of web link to national contact for specific requirements
- Clarification of language requirements

### CTCG

- Enhanced Member States coordination and cooperation
- Assessor roundtable, Ethics Committee forum
- Best practices

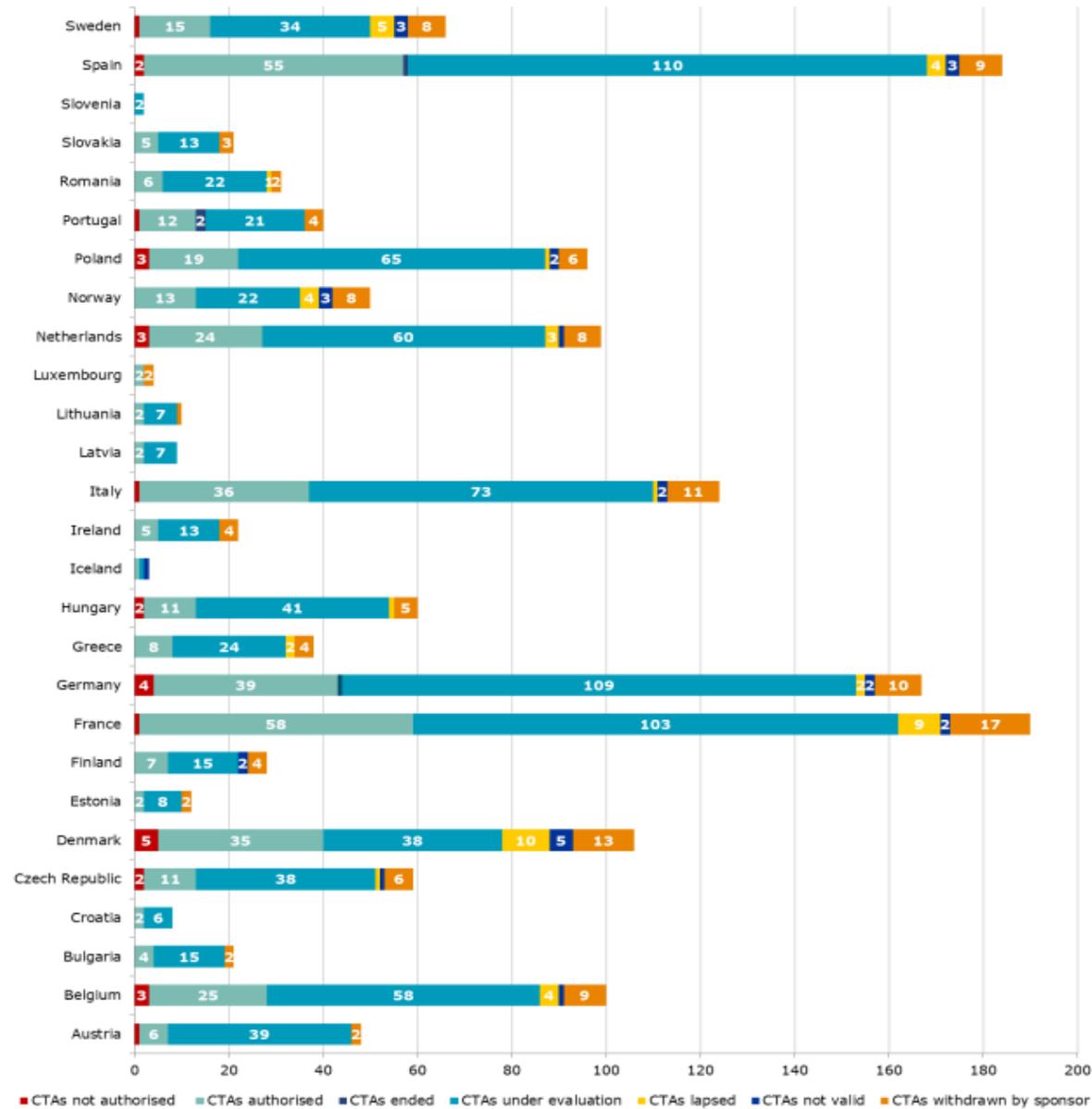
### Commission / Member States

- Member States full compliance with the CTR (national legislation aligned, national requirements easily accessible, procedures in full compliance with the CTR)



# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : general

## Member States Concerned

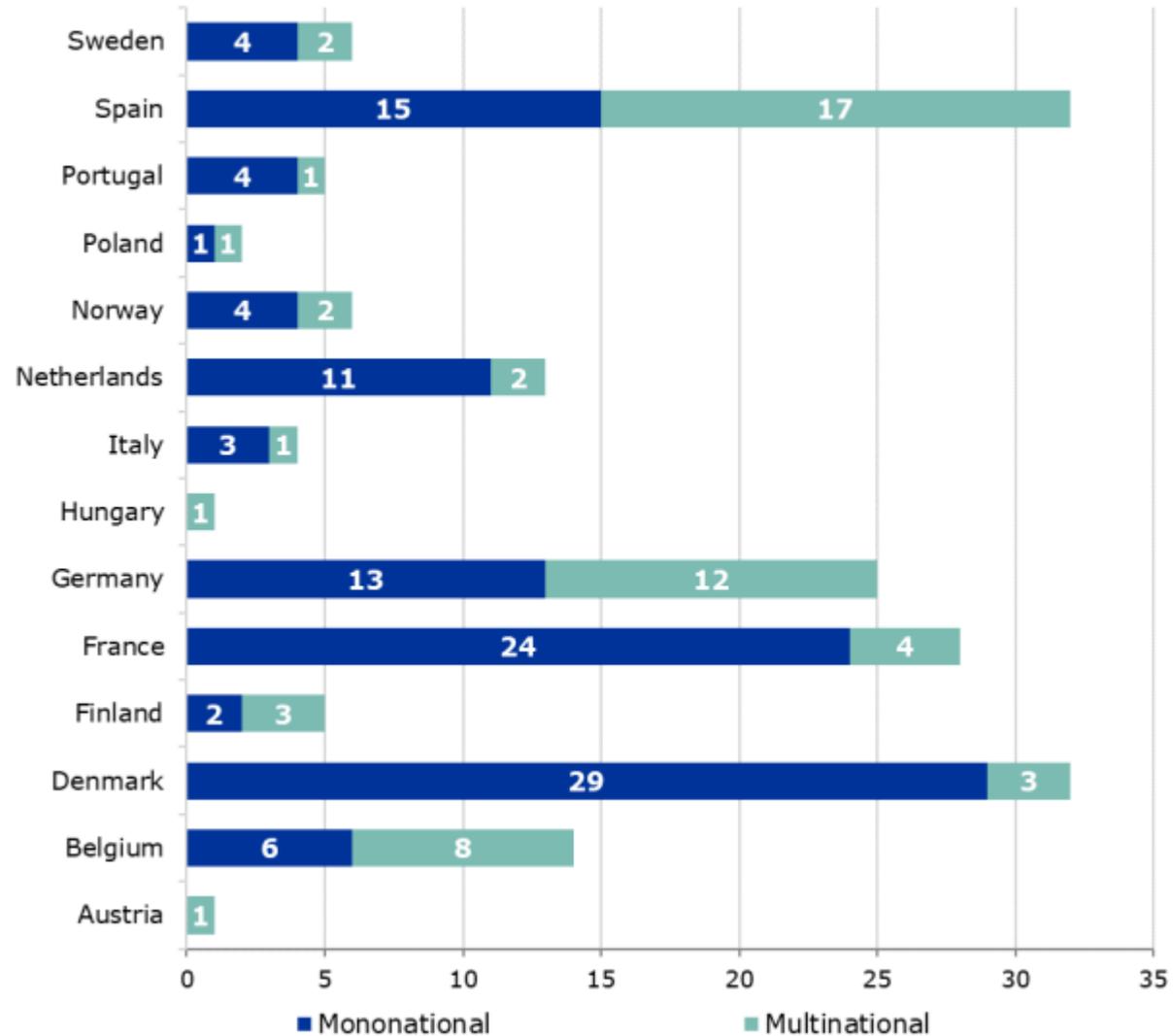


\* 1 Dec 2022



# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : general

## Reporting Member States Mononational vs Multinational



\*1 Dec 2022



# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : CTIS

## Goals for 2023:

1. Ensure a stable and performant system
2. Make the system as efficient as possible and improve user experience
3. Develop new functionality addressing high priority business needs



# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : CTIS

- Significant improvement in CTIS since the December Management Board
- No blocking issues in the CTIS core processes by 31 January 2023: on track
  - Transition Period Burndown
    - Further 58 items have been permanently resolved, bringing the total resolved item to 141
    - 23 items are planned to be resolved by end of January 2023
    - 8 items are being transferred to February 2023 scope
- Top 11 concerns of MS resolved/ in development or planned



# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : CTIS

- Risk Mitigation Plan
  - The plan covers 4 possible scenarios that could apply, as of 31/01/23 for the mandatory use of CTIS (CTIS working in-line with plan; moderate increase in MS workload; severe increase; prolonged CTIS downtime), and 5 mitigation measures that might be implemented for each applicable scenario
  - Some of the mitigation measures will be addressed by EMA only and others addressed in collaboration with the Member States (through CTCG)
  - Key to have clear communication in place with CTIS users (sponsors and MSs) on the timing and purpose of the mitigation measures, if applied.



# 1: Feedback EU Survey and proposed actions : CTIS

- Feedback from CTIS Event Readiness for mandatory use 20 th January 2023
- Impact of the expected increase of volume ( doubling the amount of initial applications in CTIS )
- Optimise the help desk activities ( workprocess , communication , surveillance by EMA mgt )
- Strengthen the collaboration between MS via CTCG : ie via Round Table of Assessors



## 1: Feedback EU Survey and proposed actions : transparency

- [Guidance document on how to approach the protection of personal data \(PD\) and commercially confidential information \(CCI\) in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System \(CTIS\) \(EMA/212507/2021\)](#)
- Q&A on some elements ( deferrals , personal data , commercial confidential information ) : work in progress , will be published next week
- Transparency rules to be further reviewed during 2023



## 1: Feedback EU Survey and proposed actions : transition trials

- Different questions from sponsors received : ie :
  - transition principles
  - transition application documentation expectations
- Discussed at CTCG plenary meeting
- Eudralex Vol 10 Q&A to be adapted



## 2: HMA Clinical Trial Coordination Group ( CTCG ) : Who are we ?

- Consists of experts in the classification, assessment and oversight of clinical trials from NCAs of all EU/EAA member states
- CTCG harmonises and optimises the regulatory environment within the legal framework and the principles of the CTR
- CTCG monitors new trends and evolutions in clinical trials and develops guidance
- CTCG contributes to increasing the attractiveness of the EU/EEA for clinical trials
- Sub-groups on innovation, best practice and safety
- Project management to drive the development of new guidance documents
- The CTCG is an **active partner in the ACT EU** initiative and collaborates together with other groups within the EMRN , as well as with other groups at the European Commission for the realisation of its workplan .
- The **mandate and Rules of Procedures** have been adopted by HMA 23 th April 2022
- <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html>



## 2: HMA Clinical Trial Coordination Group ( CTCG ) : our workplan

1. Harmonisation and coordination to support the full implementation of the CTR
2. EU/EEA Observatory for clinical trials: (I) Processes and results
3. EU/EEA Observatory for clinical trials: (II) Risk mitigation and Evolution of clinical trials as well as horizon scan
4. Safety surveillance
5. Shared Scientific Assessment experience of clinical trial applications
6. Training
7. Participation in development of information systems
8. Cooperation with other relevant EMRN and EU groups
9. Communication
10. Secretariat

In active coöperation with the ACT EU transformation initiative



## 2: HMA Clinical Trial Coordination Group ( CTCG ) : participating within ACT EU

### ACT EU Objectives :

- 1** Optimise the EU environment for clinical research in Europe by:

  - a) **Strengthening leadership and coordination** on clinical trial authorisation and execution.
  - b) **Optimising ethical oversight** and further integrate ethics committees into the clinical trial and medicines regulatory lifecycle.
  - c) Supporting the **conduct of large-scale multinational clinical trials**
  - d) **Reducing administrative burden and increasing efficiency.**
- 2** **Strengthening clinical trials** for unmet medical needs, rare diseases, and vaccines and therapeutics for public health crises, ensuring support for HTA bodies as well as for academic and SME sponsors.


- 3** **Heighten the impact of European clinical trials** through excellent and coordinated **scientific advice** as a complement to trial authorisation and to support marketing authorisation.


- 4** **Engage all stakeholders** to proactively deliver inclusive patient-oriented medicines development and delivery across populations.


- 5** **Ensure a clear and unified European position** on clinical trials in strategic matters at the international level.


- 6** **Build capacity** in all aspects of drug development and regulatory science through, amongst others, research collaboration and training with academia.



## 2: HMA Clinical Trial Coordination Group ( CTCG ) : participating within ACT EU

### ACT EU Priority actions :

- PA 1** Map existing initiatives and develop a governance rationalisation strategy (aligning different expert groups and working parties in the EMRN and ethics infrastructure).
- PA 2** Successful and timely implementation of the CTR and its implementing acts:
  - develop KPIs and dashboard to track performance of the European clinical trials environment;
  - including the promotion of larger, multinational trials specifically in the academic setting.
- PA 3** Establish a multi-stakeholder platform, including patients, after stakeholder analysis
- PA 4** Implementing the GCP modernisation informed by the development of guidance at ICH
- PA 5** Analyse data about clinical trials leveraging academic, non-profit, European, and international initiatives, improving the impact of policymaking and funding on research outputs to support evidence-based decision making
- PA 6** Plan and launch a targeted communication campaign to engage all enablers (including data protection experts, academia, SMEs, funders, HTA bodies, healthcare professionals)
- PA 7** Reinforce the coordination between scientific advice on CT approval and CT design and link to the methodologies working party domain
- PA 8** Develop and publish key methodologies guidance e.g. on AI/ML impacted CTs, complex trials, decentralised CTs and IVDR/CTR interface (to strengthen links between innovation and scientific advice fora)
- PA 9** Successfully establish CT safety monitoring and bridge to the EU4Health Joint Action and start its integration into a pre- and post-marketing safety monitoring framework
- PA 10** Deliver a clinical trials training curriculum including modules on drug development and regulatory science with links to universities and SMEs (serving as an educational 'ecosystem')

**Short-term  
actions to  
improve the  
clinical trials  
environment  
in EU**

## 2: HMA Clinical Trial Coordination Group ( CTCG ) : main realisations 2022

- Reporting ongoing based on pre-analysed input and model will be optimized taking the work of ACT EU PA 2 ( **KPI's** ) into account even as BI tools for MS available .
- **Round Table of CT assessors** community launched end of June and recurrent weekly meetings scheduled ( dedicated sessions for ethics committees , quality assessors , preparing recurrent discussions on trials with innovative elements / high risk )
- Workshop on **blocking issues** for Clinical Trials in general and in multinational trials in particular : liaison with initiative launched by the commission ( CTAG/CTEG , CTCG and EMA ( CTIS )
- Report on experience applying expedited assessment timelines in crisis situations [project managed by the EU4Health **Joint action CT-CURE** updating CTCG and CTEG regularly with final report. First report Q4 2022 and link with ETF for future applications based on lessons learned from Monkeypox .
- Preparing **mode of interaction with the other EMRN groups** , ie via observers EU-INNO , ITF and EU-IN ; part of SciCoBo
- Safety surveillance :
  - Robust oversight and supervision on safety of participants in CTs through efficient workshare via safety assessment Member State (saMS) per investigated active substance
  - Conducting **EU4Health Joint Action (JA) on cooperation in safety assessment**, implementing cooperation in safety assessment
  - **Training Safety for junior assessors , 30 th January 2023**



## 2: HMA Clinical Trial Coordination Group ( CTCG ) : main realisations 2022

- Subgroup CTCG starting with making the **inventory of training needs** ( NCA's and ethics committees)  
based on the template of the assessment report
- Active participation in **IT maintenance/delivery and governance meetings** to support in the development of an adequate IT infrastructure , including prioritisation of CTIS backlog for IT development (CTIS) .
- Reports from CTIS maintenance/delivery and governance meetings to CTCG
- Participation/organisation in/of trainings/stakeholder meetings on CTIS
- Active participation in safety IT maintenance and further development
- Communication plan :
  - Internal : Guide where to find relevant information for NCA/ethics committees
  - External : website HMA CTCG
- Organisational :
  - Optimising the functioning of the secretariat
  - Implementing the **program- and projectmanagement** subgroup at CTCG :  
ie Decentralised Clinical Trials see ACT EU ( Workshop 4 th Dec in view of the Recommendation paper Q4 2022 )



## 2: HMA Clinical Trial Coordination Group ( CTCG ) : some particular domains

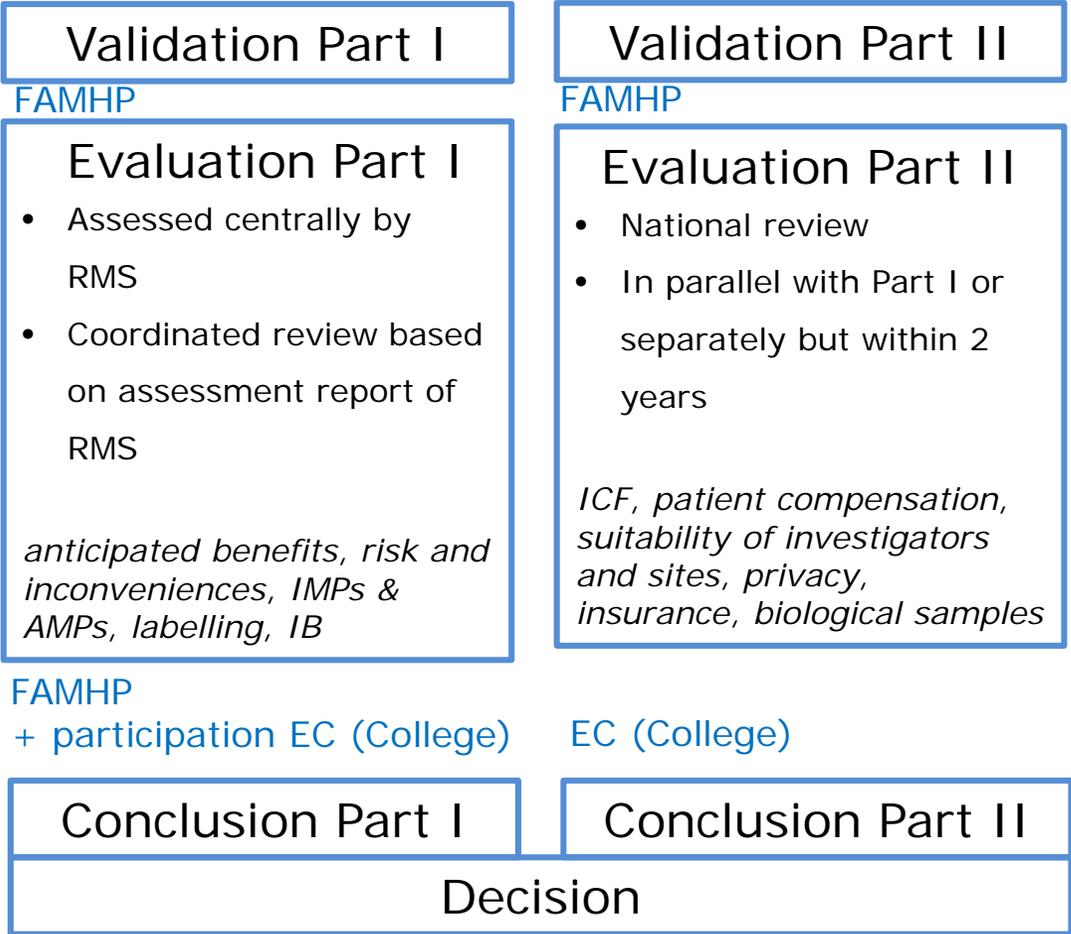
- CCT ( ie related to CTIS )
- DCT : Recommendation paper published end 2022  
[https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp\\_decentralised-elements\\_clinical-trials\\_rec\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/mp_decentralised-elements_clinical-trials_rec_en.pdf)
- Pre-CTA advice
- Combined trials



### 3: Experiences gained at national level



# Collaboration between NCA and ECs



## Coordinated evaluation with other NCAs

- RMS selection
  - Applicant can propose a member state to be RMS
  - Member states can apply for willingness/unwillingness to take the role as RMS
  - Decision is based on different factors: candidate RMS, proposal applicant, workshare
  
- CTIS foresees a box for comments for every question or consideration of validation/evaluation
  
- CTIS foresees a box for discussion in the section of the evaluation report
  
- Belgium has participated so far in **3 expedited assessments** : 2 CT-Cure dossiers intended for COVID-19 therapeutics trials, 1 Monkeypox trial



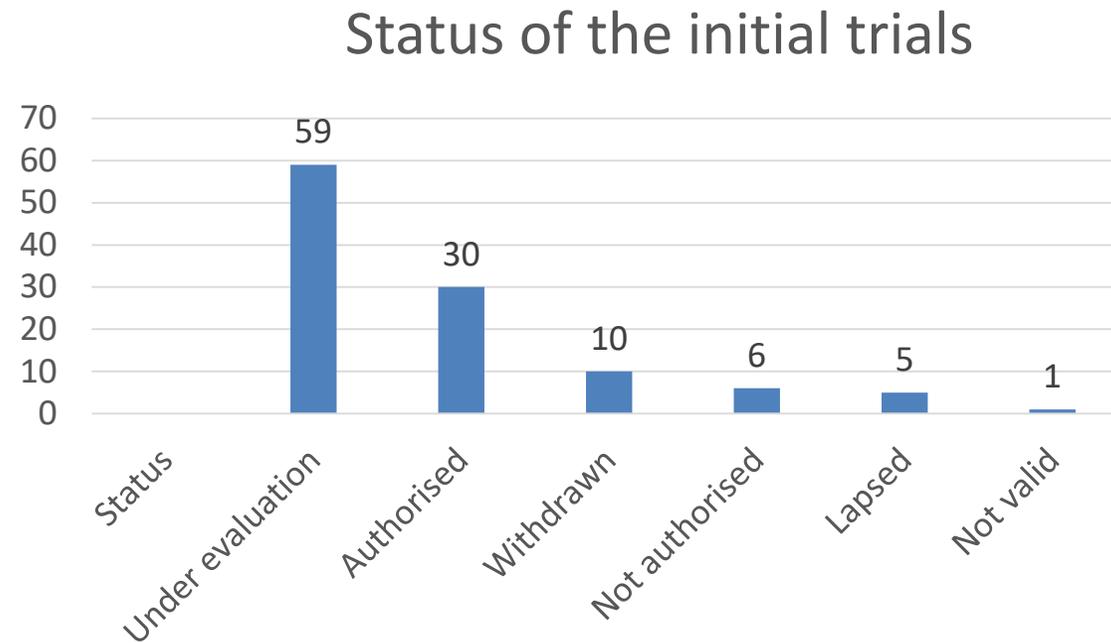
## Numbers since CTR implementation: first analysis

- 111 initial dossiers:
  - 21 mononational dossiers
  - 25 RMS multinational dossiers
  - 65 CMS multinational dossiers including 3 dossiers without a decision on RMS (yet)
- We were **proposed as RMS in 30%** of the multinational submissions and so far we accepted the role for nearly all the dossiers
- 23 of the multinational dossiers were transition trials

\* Status of the initial trials on 1 January 2023



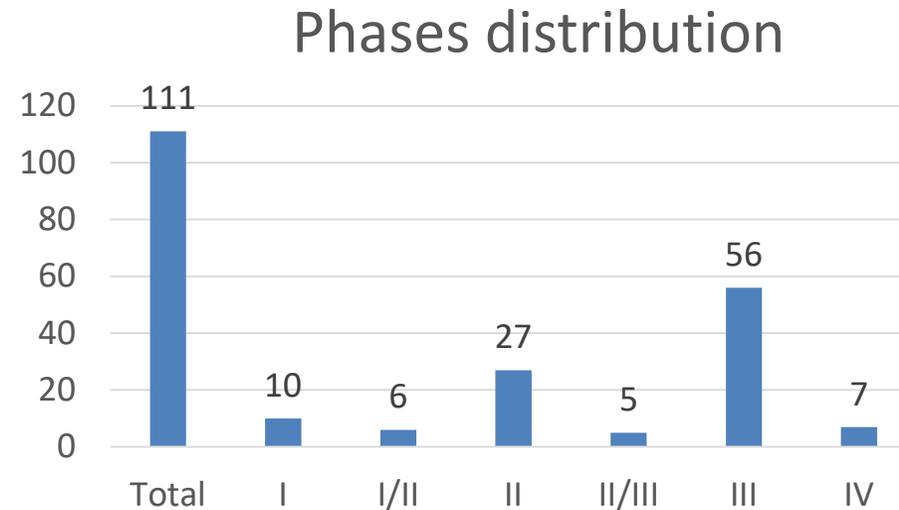
## Numbers since CTR implementation: first analysis



\* Status of the initial trials on 1 January 2023



## Numbers since CTR implementation: first analysis



\* Status of the initial trials on 1 January 2023

10 phases I & 6 phases I/II (15,9% of the initial dossiers when excluding transition trials):  
9 mononational trials, 7 multinational trials

-> of which **12 FIH trials (12,5% of initial dossiers** when excluding transition trials)



## Numbers since CTR implementation: first analysis

### Particularities for mononational phase 1 trials:

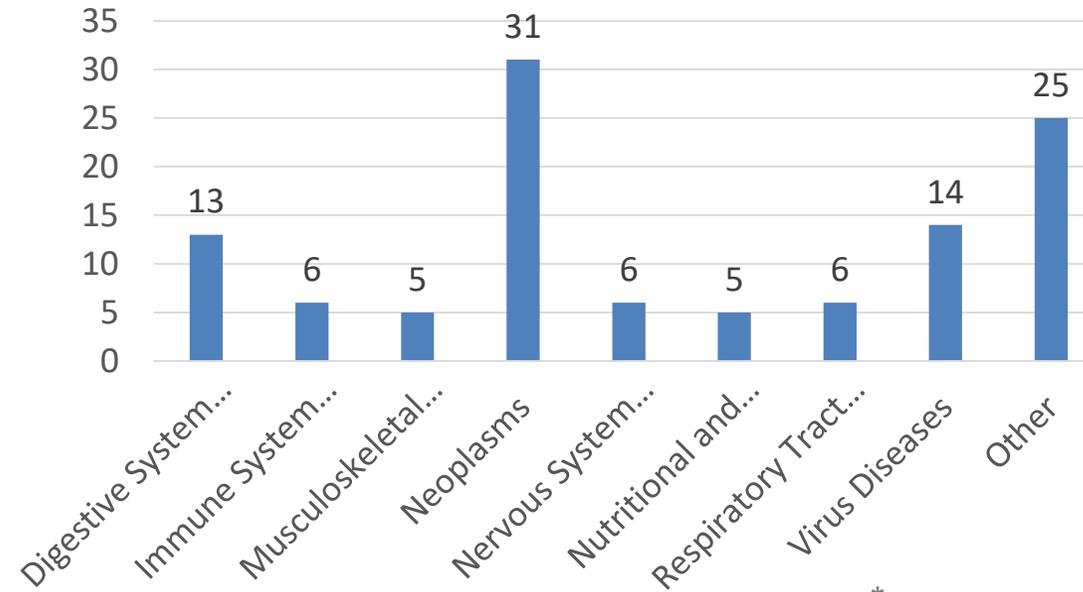
- Law 7 May 2017: 20 calendar days (including validation), which is shorter than foreseen in CTR
- Extension of these timelines occurs however in case of validation or evaluation questions: according to CTR
- 5 dossiers of this type are finalized (1 lapsed & 2 withdrawn trials excluded), timelines were respected for 4 dossiers (including a resubmission for the lapsed trial)

\* Status of the initial trials on 1 January 2023



## Numbers since CTR implementation: first analysis

### Trials per therapeutic area



31 **oncology** trials (28% of the initial dossiers)

\* Status of the initial trials on 1 January 2023



# First experiences & difficulties

- CTR timelines are very strict when taking into account numerous supplementary interaction at national level (with the College and ethics committees) and application of tacit approval in the regulation
- 15 ethics committees are involved in the evaluation of CTR dossiers: challenge in harmonisation of evaluations
- There are still many bugs in the CTIS portal:
  - Taking up a lot of unforeseen resources: extra meetings to find solutions, workarounds in an effort to guide sponsors through the process
  - Exchanges are sometimes needed outside of CTIS, conclusions on part I and part II however always introduced in CTIS
- Large majority of initial trials is still submitted via CTD, which will be no longer possible after 30 th of January 2023



# Conclusion

- Experience with pilot projects allowed to rapidly implement an evaluation system in Belgium
- Belgium is performing well when compared to other NCAs in number of CTR trials
- Belgium is taking up high percentage of RMS ships – all in 2022 when proposed as RMS
- First-in-human trials and oncology trials remain predominant in CTR for Belgium
- Excellent collaboration at national level and with EU colleagues – numerous discussions also organised by CTCG allowing to discuss problems and to harmonize further
- Existant bugs in CTIS are causing more work in administration
- Staying in dialogue with the stakeholders is very important to exchange information, therefore an information session on CTR will be held **10 th of March 2023**
- **Reaching out to ANSM for optimal collaboration , ie on more complex regulatory issues ( ie borderline ) and difficulties encountered in specific dossiers .**



Thank you for listening !



## Contact

### Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - FAGG

Galileelaan 5/03  
1210 BRUSSEL

tel. + 32 2 528 40 00  
fax + 32 2 528 40 01  
e-mail [welcome@fagg.be](mailto:welcome@fagg.be)

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Volg het FAGG op Facebook, Twitter en LinkedIn





# CTIS

## Indicateurs de performance EU & France

Direction des autorisations (ANSM)



# Au niveau Européen

**du 31.01.2022 au 30.11.2022**

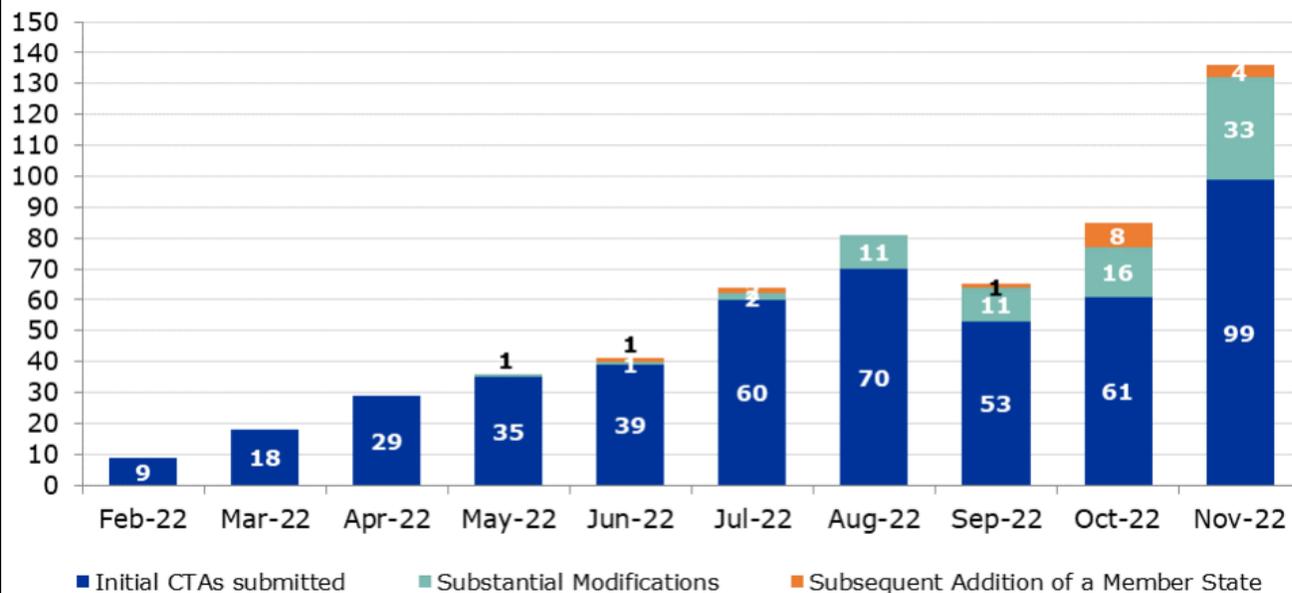
Source : Rapport publié mensuellement sur le site de l'EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation/clinical-trials-regulation-progress-implementation>

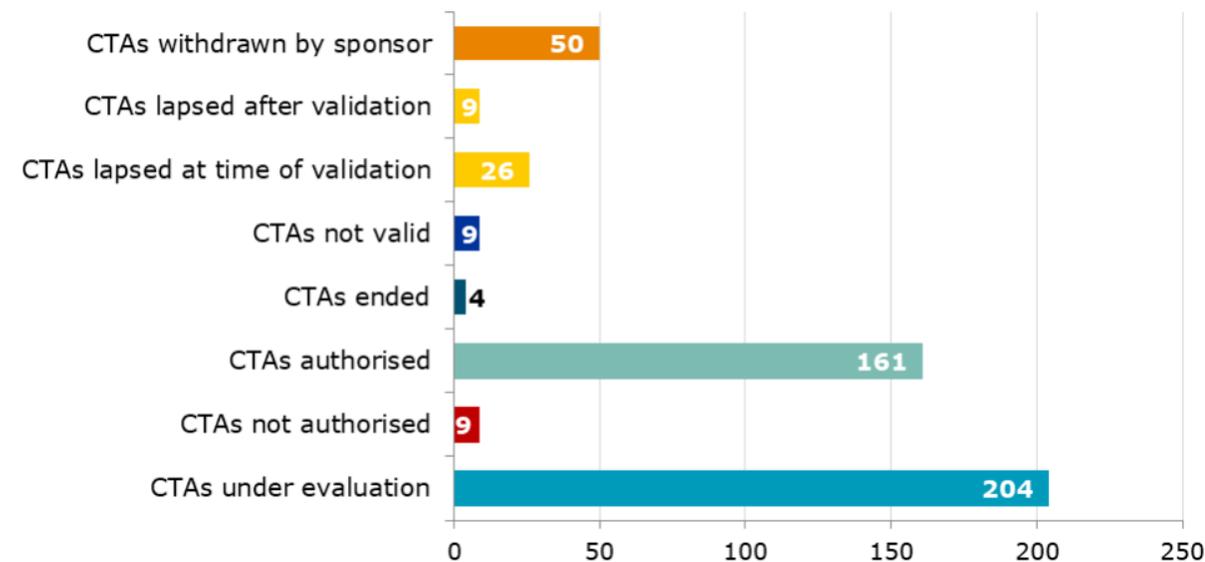
# Dossiers déposés dans CTIS et répartition par statut

564 CTAs au total (473 AEC et 75 MSA)  
**473 AEC** dont **174 avec une décision**  
 et **204 en cours d'évaluation**

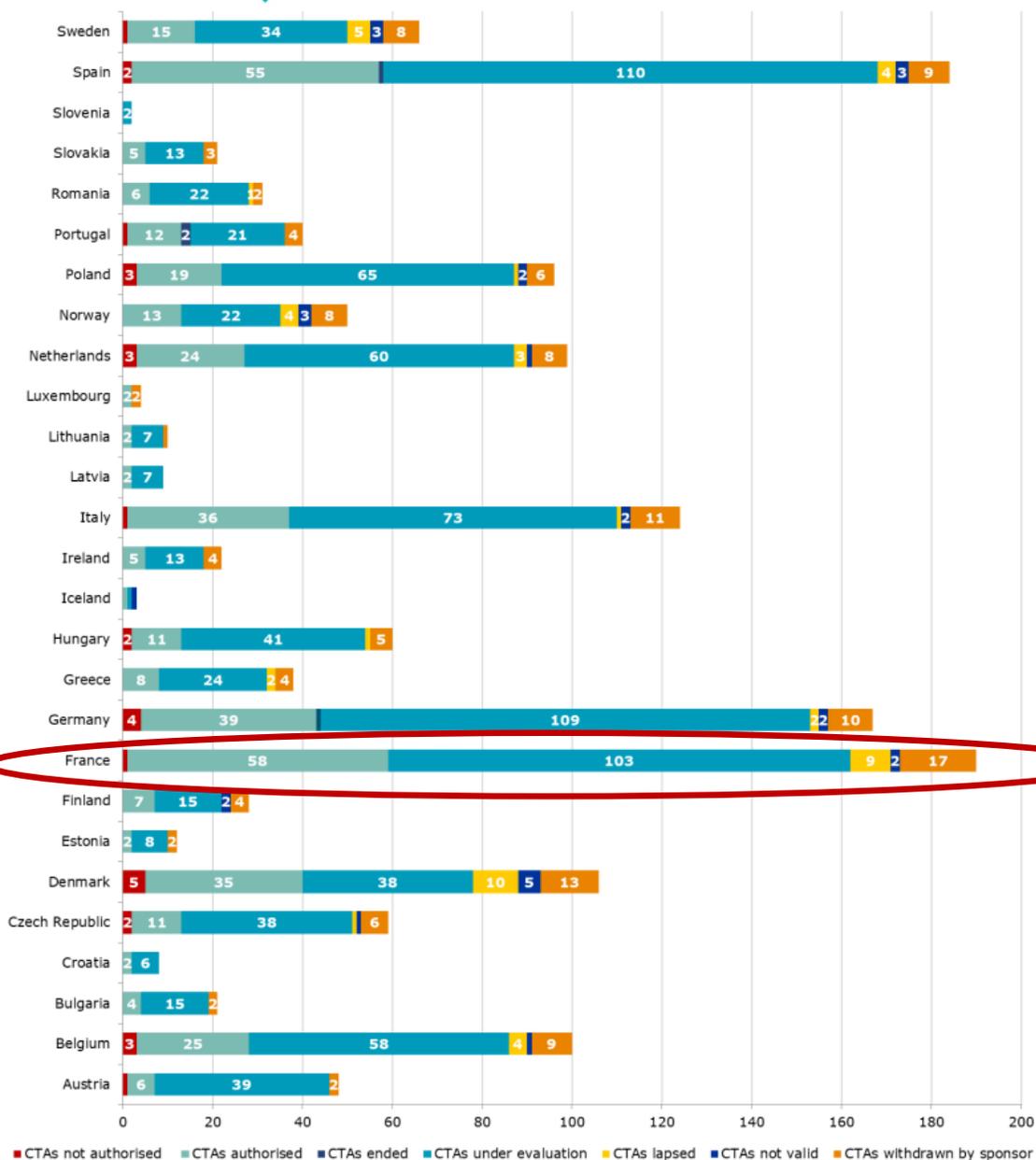
CTAs submitted in CTIS per month



CTAs in CTIS per Status



# Position de la France dans la cartographie européenne

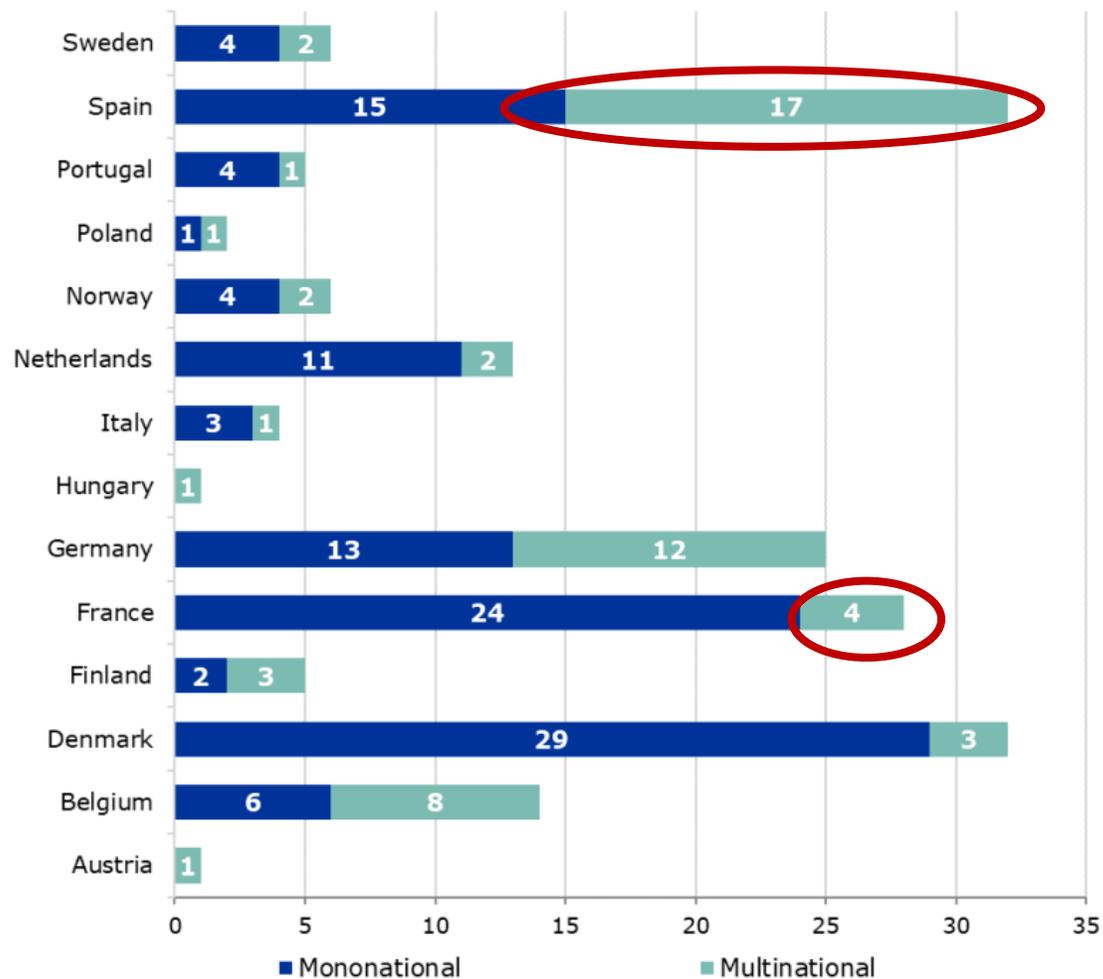


**1<sup>ère</sup> position** de la France  
avec **190 dossiers** soumis dans CTIS  
et impliquant la France

# Répartition du statut de RMS entre les EM

Sur les 174 dossiers avec une décision

## Reporting Member States Mononational vs Multinational



La **France en 4<sup>ème</sup> position** : 4 AEC France EMR  
derrière Espagne (17), Allemagne (12) et Belgique (8)

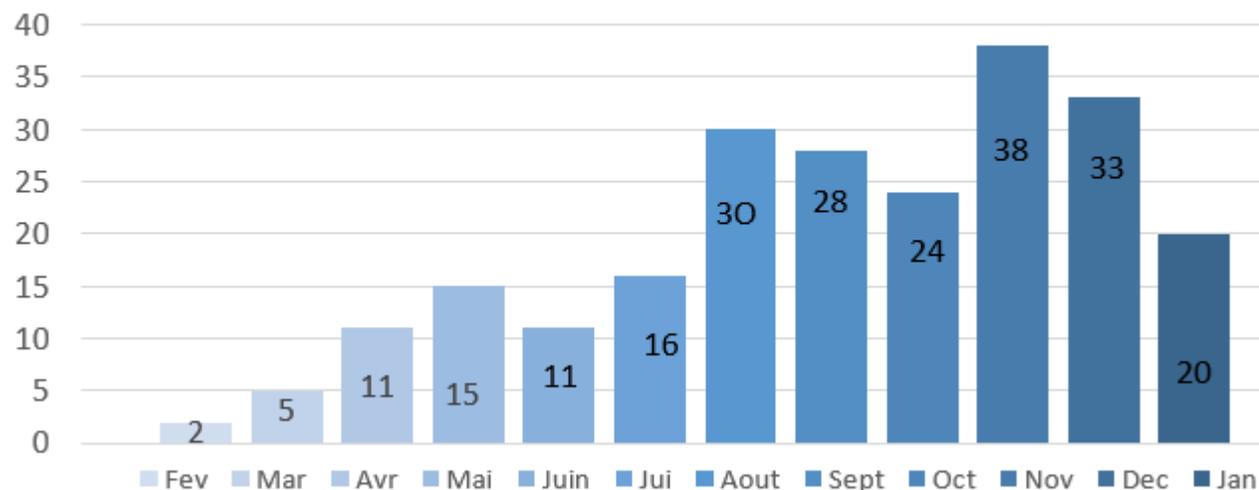


Au niveau France  
du 31.01.2022 au 20.01.2023

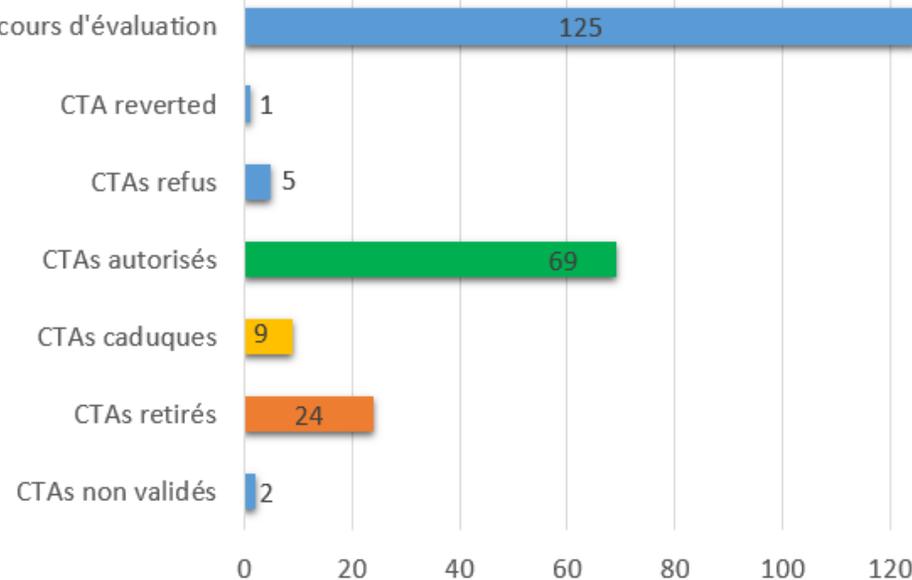
# Etat des lieux des dépôts d'AEC en France

**234 CTAs (AEC)** au total dont **69 autorisés** et **125 en cours d'évaluation**

CTA (AEC) déposés en France depuis le lancement



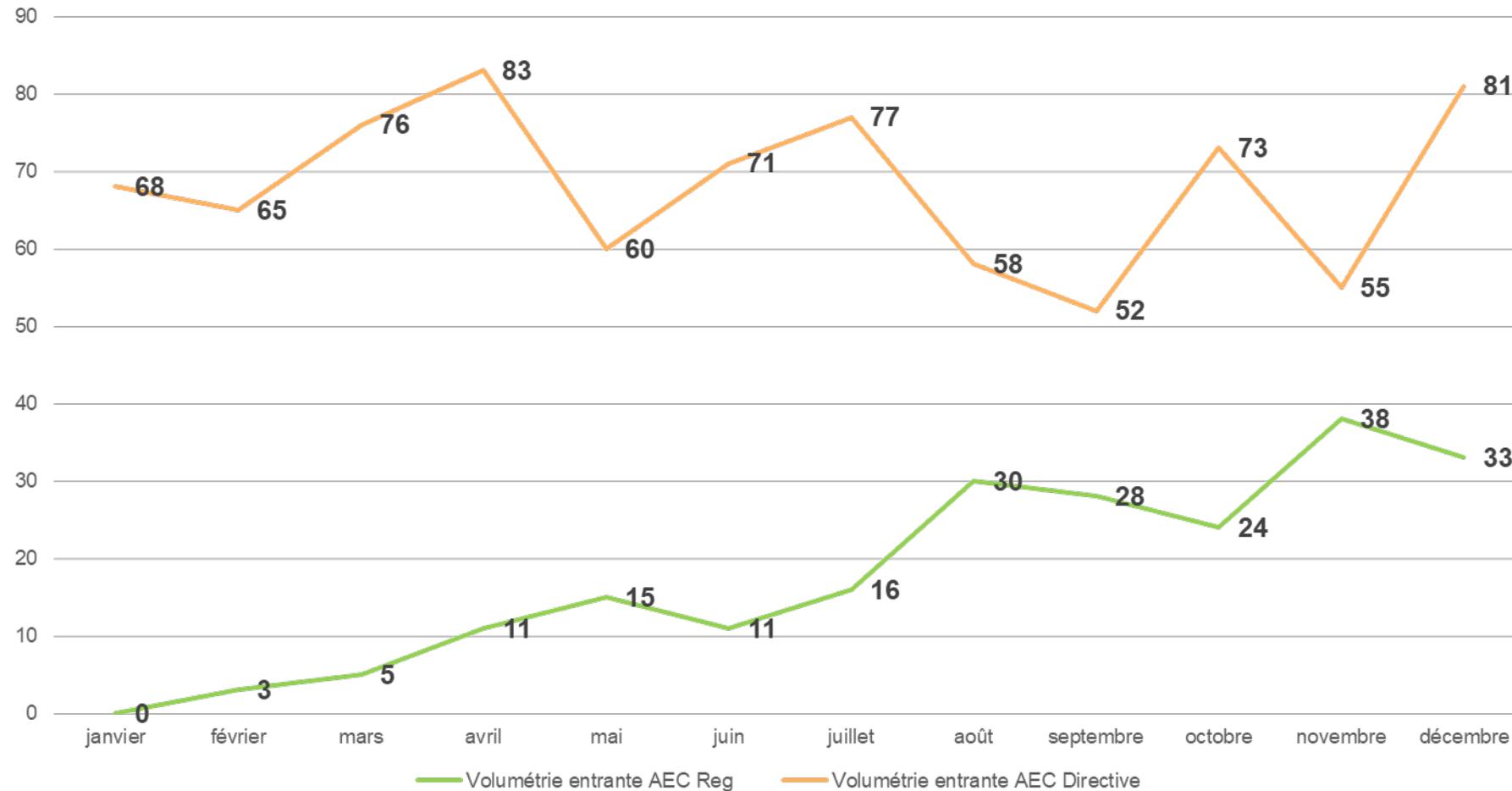
CTAs en cours d'évaluation



Répartition sur les 234 dossiers soumis :

RMS	CMS	NAT
20	143	71

# Comparaison volumétrie entrante des dossiers AEC Directive // Règlement



# CTIS en pratique

Direction des autorisations (ANSM)



# Modalités d'entrée en application du Règlement

# Aspects réglementaires de la transition CTD → CTR

- Période de transition sur 3 ans qui commence au lancement du portail EU (CTIS) : 31 Janvier 2022
- A partir du 31 Janvier 2023, toutes les nouvelles demandes devront être soumises via CTIS
- Au 31 Janvier 2025, les essais encore en cours après cette date devront avoir été « transitionnés » sous Règlement (les promoteurs doivent prendre en compte le temps d'évaluation pour obtenir leur autorisation avant le 31 Janvier 2025)

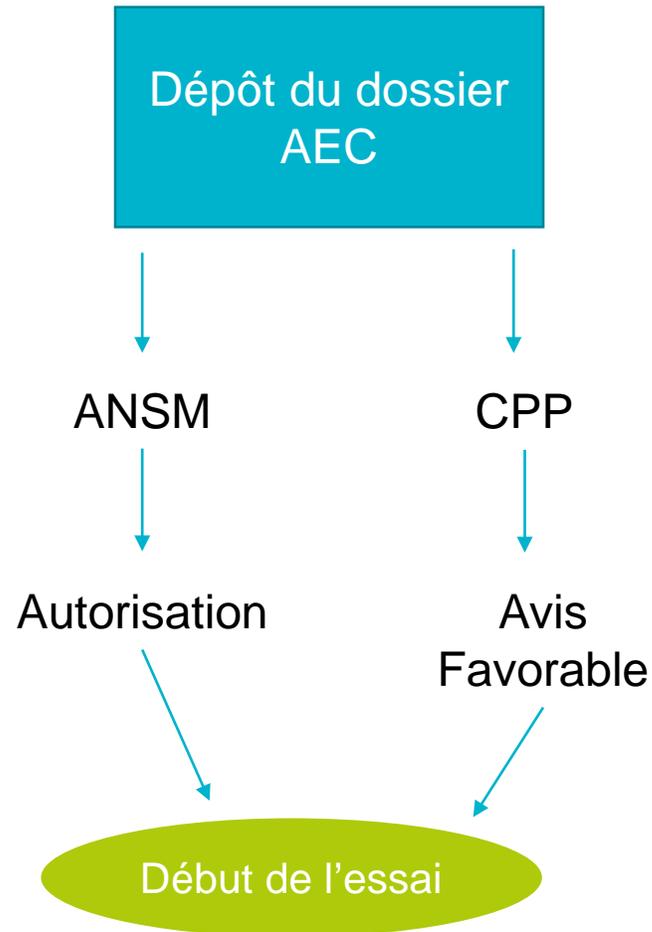




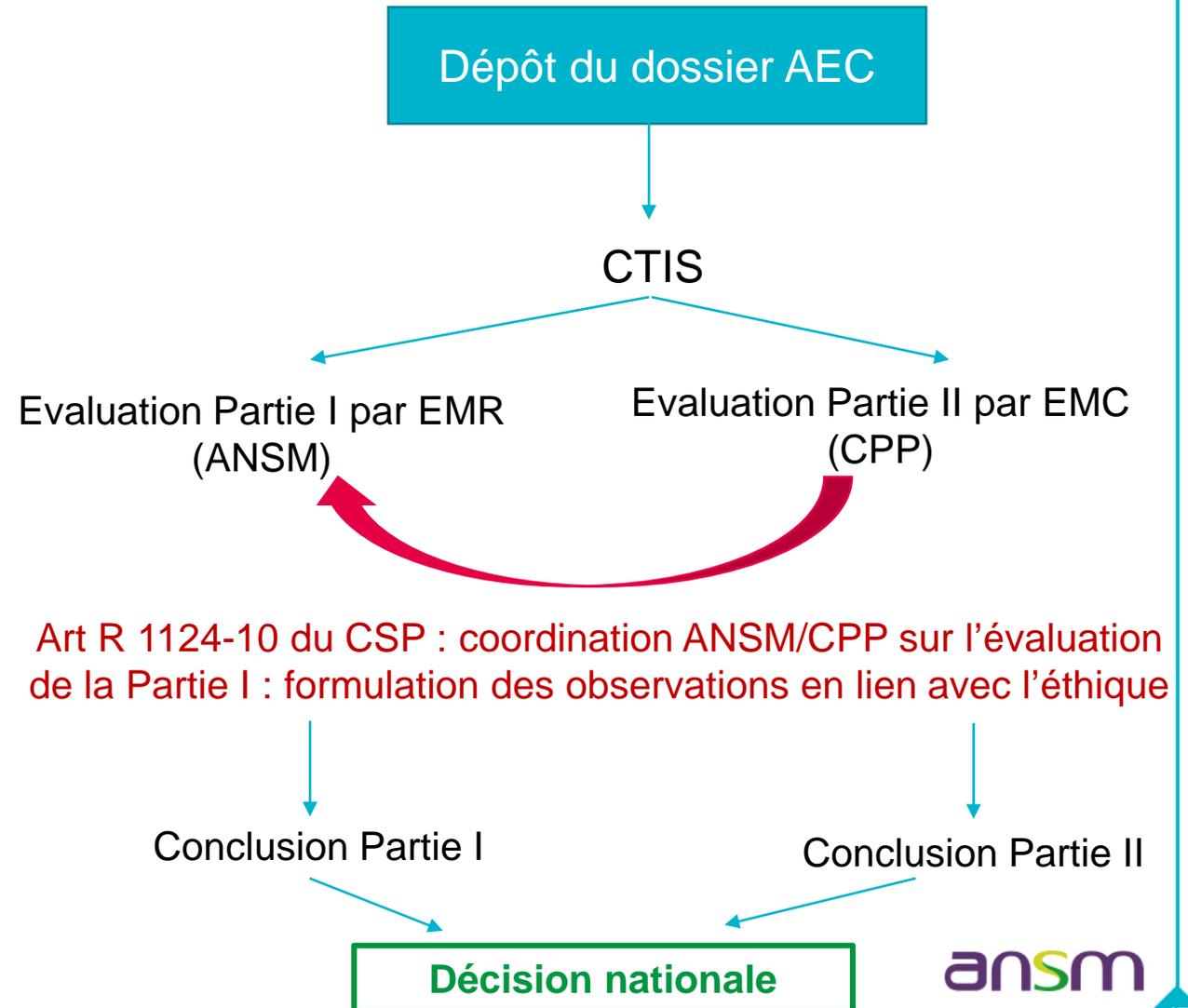
# Coordination ANSM / CPP

# Comparatif Jardé/Règlement

Loi Jardé (Directive 2001/20)



Règlement 536/2014



# Chargement et nommage des documents

# Chargement des documents

Add document

## Document upload

Place documents here or click to upload  
EU number Protocol Sponsor Code.pdf

Title\*

EU number Protocol Sponsor Cod

Type\*

Protocol (for publication)

Language

English

Version\*

1

System version

1.00

Date\*

14/01/2023

Comment

Remove

The above document(s) will be published.

Cancel

Attach

## Protocol information

Clinical trial protocol

Protocol \*



EU number Protocol Sponsor Code



English Protocol (for publication) System version 1.00

Version 1 · 14/01/2023

# Fonctionnalités CTIS

**Protocol information**

Clinical trial protocol

Protocol \*

 EU number Protocol Sponsor Code     

English · Protocol (for publication) · System version 1.00  
· Version 1 · 14/01/2023



Download Edit Update Remove Add

**Protocol information**

Clinical trial protocol

Protocol \*

 EU number Protocol Sponsor Code     

English · Protocol (for publication) · System version 1.00  
· Version 1 · 14/01/2023

 EU number Protocol Sponsor Code not redacted    

English · Protocol (not for publication) · System version 1.00  
· Version 1 · 14/01/2023



**Download** = Ouvrir / Visualiser le document

**Edit** = Modifier les données structurées du document

**Update** = Charger une nouvelle version du document

**Remove** = Supprimer le document

**Add** = Charger la version « not for publication »

# Nommage des documents

## Best Practice Guide for Sponsors (CTCG recommandations)

### Document codes and titles in CTIS (version 1.4, dd 7 September 2022)

Please adhere to the structure of CTR Annex I for document codes and titles when uploading files in CTIS, as shown below (Part I: section B-J; Part II: section K-S). Please fill in the requested information in the marked grey fields. Make sure that all documents have self-explanatory titles including relevant identification when applicable as mentioned below and include "redacted" in the file name in case a separate document for publication is uploaded. Please note that the files uploaded into CTIS can have any filename, but do not include special characters (/,.,:|[]). The coding and naming applies to the document name in CTIS (the field 'Title' in the upload window). The original filename is pre-filled in the field 'Title' but can be adapted. Version number and date should not be in the document title, instead indicate the correct version number and date in the corresponding fields in the upload window.

#### B. Cover letter

B1\_ Cover letter EU CT number

#### D. Protocol

D1\_ Protocol EU CT number

D1\_ Protocol synopsis\_ENG EU CT number

D1\_ Protocol synopsis\_NL EU CT number (include MS in title, example is for NL)

D2\_ Protocol modification nr number EU CT number (in case of SM as separate doc.)

D3\_ DSMB Charter EU CT number

D4\_ Patient facing documents e.g. questionnaire or diary (if applicable)

D5\_ Master protocol EU CT number and name and sub-protocol name and specific number/ID (applicable for complex CT)

#### E. Investigator's Brochure

E1\_ IB product name

#### F. Documents GMP compliance (if applicable)

F1\_ GMP declaration abbreviated name manufacturer/importer

F2\_ QP declaration abbreviated name manufacturer/importer

F3\_ Other statements/licences (e.g. import license) abbreviated name manufacturer/importer

#### G. Investigational Medicinal Product Dossier

G1\_ IMPD\_Q product name

G1\_ IMPD\_E-S product name

G2\_ SmPC product name

#### H. Auxiliary Medicinal Product Dossier

H1\_ AxMPD product name

#### I. Scientific advice and pediatric investigational plan (PIP)

I1\_ Scientific advice name organization

I2\_ PedCo opinion

I3\_ PIP decision name agency

#### J. Labeling

J1\_ Label IMP\_NL product name (include MS in title, example is for NL)

J1\_ Label IMP\_ENG product name

J2\_ Label AxMP\_NL product name (include MS in title, example is for NL)

J2\_ Label AxMP\_ENG product name

#### K. Recruitment arrangement

K1\_ Recruitment arrangements

K2\_ Recruitment material description

#### L. Subject information sheet, informed consent form, other subject information material

L1\_ SIS and ICF description (e.g. SIS and ICF adults, SIS and ICF 12-16 yr)

L2\_ Other subject information material description (e.g. information leaflet adults)

#### M. Suitability investigator

M1\_ CV Investigator name investigator and clinical trial site (use abbreviations)

M2\_ DoI Investigator name investigator and clinical trial site (use abbreviations)

#### N. Suitability facilities

N1\_ Site suitability form name clinical trial site

#### O. Proof of Insurance or indemnification

O1\_ Trial participant insurance certificate

O2\_ Proof of coverage sponsor or investigator name sponsor/trial site (if not covered by O1)

#### P. Financial and other arrangements

P1\_ Compensation trial participants, investigator, funding and other arrangements

#### R. Compliance GDPR

R1\_ Compliance on the collection and use of personal data

#### S. Biological samples

S1\_ Compliance on the collection, use and storage of biological samples

# Nommage des documents

## Points clés

- Le nommage des documents doit permettre une identification claire du document sans avoir à l'ouvrir pour trouver sa correspondance.
- Le document chargé dans CTIS depuis les bases promoteurs peut conserver les propres règles de nommage du promoteur. En revanche, une fois le document chargé dans CTIS, le titre doit être modifié en accord avec les recommandations du CTCG.
- Les noms ne doivent pas mentionner la version et la date du document.
- En cas de re-soumission : le numéro CTIS dans les documents peut être mis à jour à l'occasion d'une MS.



# Essais de transition

# Spécificités liées aux EC de transition

- La **cover letter** comprend :

**Déclaration du promoteur** sur le fait que le protocole ne présente pas de différence substantiellement significative entre les EMC et liste les dates de la dernière autorisation du protocole pour chaque EMC

**Engagement** sur le fait que tous les documents de la Partie I du dossier sont identiques aux dernières versions autorisées sous Directive (BI et DME ou RCP) : fournir date et version des documents précédemment autorisés

- Aucune procédure ne doit être en cours d'évaluation (au niveau AC ou EC)

- 2 options pour la présentation du **protocole** :

## **Protocole harmonisé**

Protocole identique dans tous les EMC (ie soumettre MSA dans chaque EMC si nécessaire avant la transition)

## **Protocole consolidé**

Protocole identique dans tous les EMC avec possibilité de spécificités nationales présentées au sein même du protocole ou en annexe (~ requis spécifiques demandés par les EMC)

- **Contenu du dossier** : les documents listés dans l'Annexe I du Règlement mais non requis par la Directive peuvent être fournis à la prochaine MSA. Le promoteur doit alors clarifier que ces éléments ont été précédemment évalués par l'AC et/ou le CPP et sont donc couverts par la conclusion de l'évaluation.

### Sources:

- Transition of Clinical Trials to Regulation (EU) No. 536/2014: CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) No. 536/20142
- Module de formation en ligne de l'EMA n°23
- Q&A CTR

# Confidentialité de l'IMPD Q

Promoteur  $\neq$  Détenteur de l'IMP

# Réflexions autour de l'accessibilité de l'IMPD Q

Cas où l'IMPD Q ne peut pas être partagé avec le promoteur (Product owner ≠ sponsor) mais doit être fourni aux EMs pour évaluation



## Cas pratiques en France :

- Cross référence à un essai CTD dans le cadre de la soumission d'un essai mononational
- Cross référence à un essai CTIS si la liste des pays participants est la même
- Soumission de l'IMPD Q via Eudralink



### Dans tous les cas :

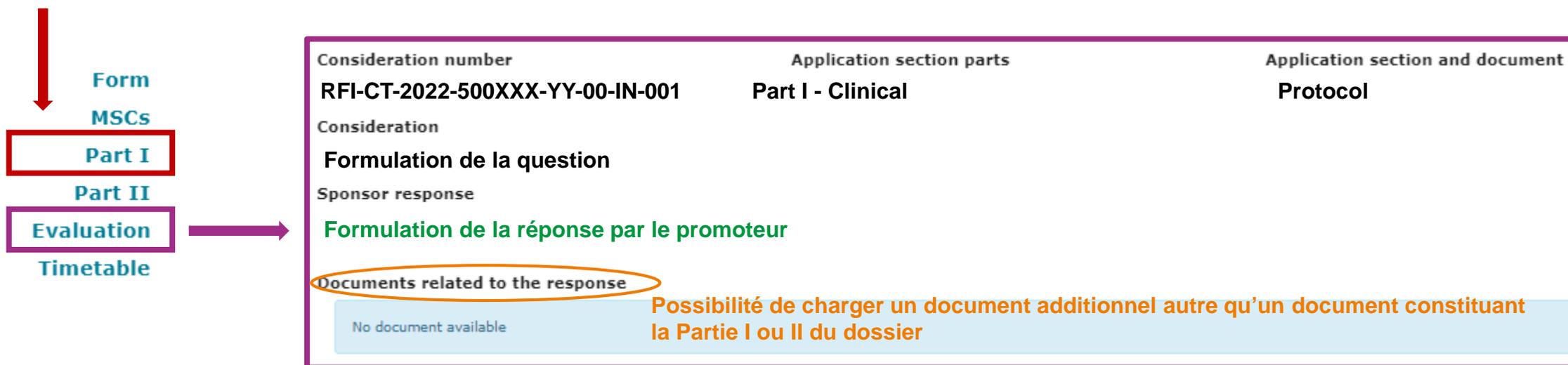
- Accord écrit du propriétaire de l'IMP (cross-ref)
- Référence aux essais concernés dans tous les échanges (lettre d'accompagnement des différentes soumissions)



RFI

# Comment répondre à la RFI

- Répondre à chaque question (« consideration ») dans la boîte prévue à cet effet (avec possibilité de charger un document additionnel si le champ texte ne permet pas d'exprimer correctement la réponse promoteur)
- Charger les versions MAJ des documents initialement soumis directement dans la Partie I et II du dossier



- Pas de notification par mail lorsqu'une RFI est envoyée par l'EMR (consultation de CTIS obligatoire)
- Respect du délai de réponse → caducité du dossier (pas de retour arrière par le système)
- Dans le cas de RFI multiples, le délai de réponse accordé est fonction du calendrier de la procédure
- Impact de la RFI Partie I sur la Partie II et inversement : collaboration ANSM / CPP / Promoteur indispensable (en pratique, il est possible de soumettre une MSA si les conclusions de l'évaluation initiales ont déjà été rendues : importance de la lettre d'accompagnement)



Décision nationale

# Matérialisation de la décision unique nationale

- Chaque EM fait savoir par l'intermédiaire du portail EU (CTIS) si l'essai est autorisé ou rejeté

Form  
MSCs  
Part I  
Part II  
Evaluation  
Timetable

ASSESSMENT OVERVIEW				
MSCs	Validation	Assessment Part I	Assessment Part II	Decision
FRANCE RMS	Valid (09/01/2023)	Acceptable (09/01/2023)	Acceptable (09/01/2023)	Authorised (09/01/2023)

- Le promoteur peut, depuis le portail public, extraire un rapport avec l'ensemble des décisions uniques des EMC



Trial information			16/01/2023 02:24
Application Trial Status:			
Member State	Application Trial Status	Decision Date	
Finland	Authorised	29/11/2022	
Iceland	Authorised	28/11/2022	
Sweden	Authorised	28/11/2022	
Norway	Authorised	29/11/2022	
Overall Trial Status:			
Authorised, not started			



# Essais Mixtes

# Réflexions autour des essais mixtes



*Interopérabilité CTIS/EUDAMED prévue pour 2025*

## Uniquement pour les essais mononationaux

- Soumission coordonnée avec des calendriers d'instruction MED et DM/DMDIV alignés
- Décision unique



# Fast Track

# Points clés



Programme « L'UE pour la santé » (EU4HEALTH) → Action commune concernant le soutien à l'évaluation coordonnée et accélérée des essais cliniques pour les produits thérapeutiques COVID-19

**Best Practice Guide for Expedited Assessment of Multinational COVID-19 therapeutic trials (CTCG)**

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/fnd\\_20220203\\_pres03\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/fnd_20220203_pres03_en.pdf)



- Réflexions sur la transposition du dispositif FT dans les modalités du REC au regard de la plateforme CTIS et des calendriers
- En lien avec la DGS pour le parallèle avec l'évaluation éthique des essais cliniques
- Une proposition sera faite sur le périmètre et les modalités au comité d'interface EC



Conclusion

# Bonnes pratiques / Conseils

## Points clés

- Indiquer toutes les informations pertinentes sur l'essai dans la lettre d'accompagnement
- Consulter le « Sponsor Handbook » sur le site de l'EMA pour faciliter l'utilisation de CTIS
- Consulter régulièrement CTIS (pas de notification par email)
- Porter une attention particulière à la construction du dossier au regard du volet transparence (rédaction versus dérogation)
- Utiliser la sandbox mise à disposition par l'EMA (base test)
- Consulter les « releases notes » disponibles sur la page d'accueil de connexion à CTIS
- Contacter le EMA Service Desk en suivant la procédure indiquée par l'EMA dans son dernier 'CTIS event'



Nous contacter

# Contacter l'ANSM

## Partie I du dossier

Type de questions	Nous contacter
Toute question générale sur le REC / CTIS	Guichet usager via le formulaire depuis le site de l'ANSM <a href="https://ansm.sante.fr/contact">https://ansm.sante.fr/contact</a>
Toute demande d'accompagnement scientifique, technique, juridique et/ou réglementaire	Guichet innovation (GIO) <a href="https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/guichet-innovation-et-orientation-gio#:~:text=Le%20Guichet%20innovation%20et%20orientation,des%20%C3%A9quip es%20de%20l'ANSM">https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/guichet-innovation-et-orientation-gio#:~:text=Le%20Guichet%20innovation%20et%20orientation,des%20%C3%A9quip es%20de%20l'ANSM</a>

# Points sur les aspects vigilance

Direction de la surveillance (ANSM)

## Points Vigilance Essais Cliniques suite application REC

- **Organisation évaluation coordonnée européenne**
- **Bilan chiffré Vigilance Essais Cliniques 2022**
- **Rappels : Notifications de vigilance**
- **Points Particuliers**
  - ❖ Notification des SUSARs
  - ❖ Erreurs médicamenteuses, abus, mésusage et grossesses
  - ❖ Rapport Annuel de Sécurité (ASR/RAS/DSUR)

## Finalités de la vigilance

- ◆ **Assurer la sécurité des participants et la robustesse des données**
- ◆ **Renforcer la surveillance par les Etats Membres (EMs) avec une évaluation coordonnée des SUSARs et Rapports annuels de sécurité (art. 42 et 43 du Règlement)**
  - ▶ Renforcer et harmoniser la surveillance
  - ▶ Répartir charge entre tous les Etats Membres
- ◆ **Détecter les nouveaux risques ou les changements dans l'incidence/la gravité des effets connus et prendre des mesures si nécessaire**
- ◆ **Intensifier l'information disponible sur les essais cliniques et les substances actives autorisés**

# Données de sécurité et Règlement européen sur les essais cliniques

**Règlement d'exécution de l'évaluation coordonnée des données de sécurité**  
*Commission implementing regulation (EU) on setting up the rules and procedures for the cooperation of the Member States in safety assessment of clinical trials*

→ Publication : 7 janvier 2022 - Entrée en vigueur : 31 janvier 2022

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R0020&from=FR>

## ◆ Rapporteurship européen

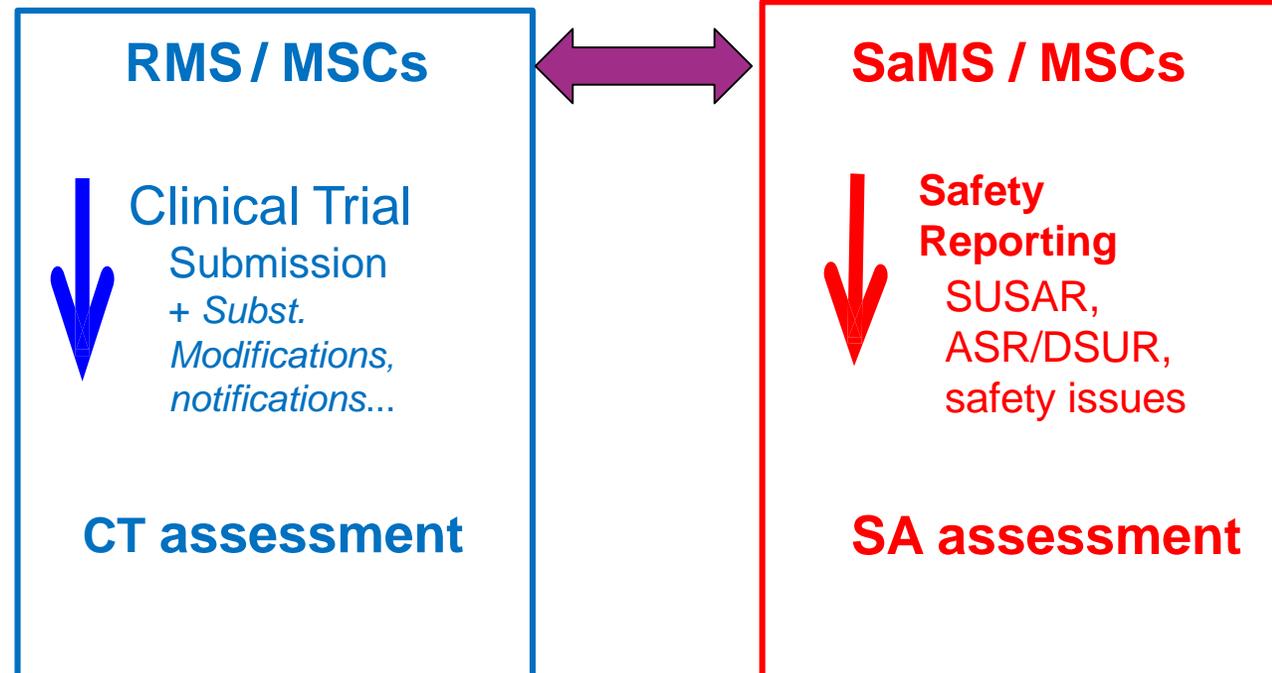


- ▶ 1 Etat Membre (EM) rapporteur de l'autorisation d'un essai clinique (RMS)
- ▶ **1 EM rapporteur (SaMS) pour les données de sécurité d'une SA**  
→ pour 1 substance active autorisée, 1 SaMS désigné

## ◆ Principes

- ▶ Evaluation partagée basée sur l'analyse du risque
- ▶ Données de sécurité concernées : ASR, SUSAR, safety issues
- ▶ Echanges entre rapporteurs (RMS et saMS), entre EMs

## Evaluation partagée européenne entre EMs



Chaque EM reste responsable de la sécurité sur son territoire

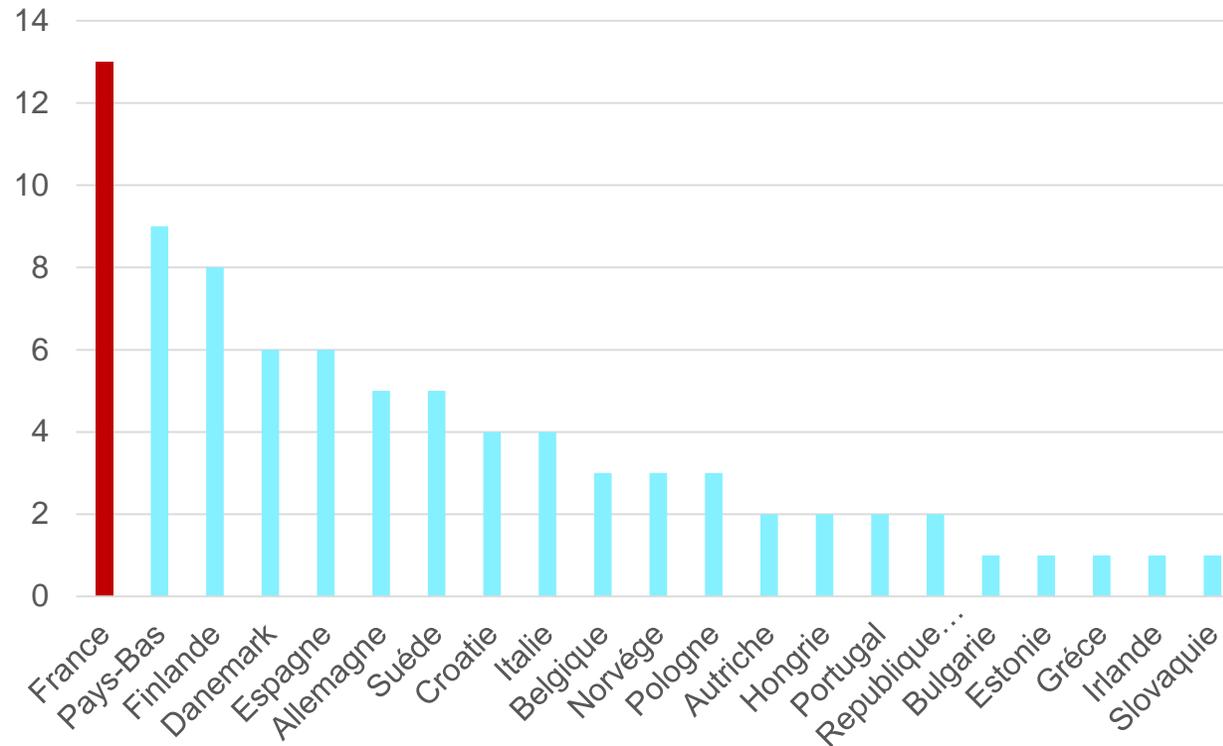
## Désignation Rapporteurship saMS

- ◆ **Responsabilité du RMS de désigner le saMS**
- ◆ **Si nouvelle SA autorisée, information du RMS par l'EMA**
- ◆ **RMS déclenche la procédure et désigne le saMS**
- ◆ **Basée sur le volontariat** (possible même si EM non concerné par un EC), tirage au sort puis algorithme selon la charge
- ◆ **Pour la FR en 2022 :**
  - ▶ **saMS : 13 désignations** (1<sup>ère</sup> place EU), 21 candidatures, 86 sollicitations
  - ▶ **agissant comme saMS** (EC mononationaux) : **23 SA**

## Bilan Rapporteurship 2022

1<sup>ère</sup> position de la France (21 EM participants)  
13 SA saMS / 82 (16%)

Nombre de saMS désigné par MSC



# Déclarations de vigilance FR 2022

- ◆ **4501 SUSARs et follow-up**

- ▶ 36 SA

- ▶ comprenant également les SUSARs et FU avant règlement

- ◆ **8 ASR (FR destinataires)**

- ◆ **2 Unexpected events**

## Rappel : Nouveautés Vigilance EC

- ◆ **Soumission centralisée des données**
  - ▶ CTIS : ASR, et nouvelles données de sécurité
  - ▶ Eudravigilance : SUSARs
- ◆ **Coopération des EM pour évaluation données de sécurité**
- ◆ **Echanges dans CTIS entre EM et avec les promoteurs**
- ◆ **Médicaments auxiliaires**
  - ▶ Utilisés selon AMM dans EC : Pharmacovigilance
  - ▶ Pas d'AMM ou utilisés hors AMM dans l'EC : Vigilance EC
- ◆ **Les comités d'éthique en FR ne sont pas destinataires des données de vigilance**

## Notification des SUSARs

- ◆ Depuis de le 31 janvier 2022, déclaration centralisée dans Eudravigilance des SUSARs des essais REC (arrêt de la double déclaration à l'ansm)
- ◆ Cas particulier des volontaires sains (VS) : dispositions inchangées en FR avec une notification:
  - ▶ en sus d'Eudravigilance
  - ▶ à l'Ansm : SUSARs, Evts IG et EIG attendus survenus au cours des essais menés en France (BAL [declarationsusars@ansm.sante.fr](mailto:declarationsusars@ansm.sante.fr))
- ◆ Arrêt de la double déclaration des SUSARs « loi Jardé » à l'Ansm à partir du 2ème trimestre 2023 (uniquement Eudravigilance) sauf pour VS, dispositions inchangées

## Impact REC sur les autres déclarations de sécurité

- ◆ **Evènements inattendus autres que des EIGI/SUSAR ayant un impact sur le B/R FN (Unexpected Events) et Mesures urgentes de sécurité (USM)**
  - ▶ notification dans modules spécifiques CTIS, pas d'envoi au CPP
  - ▶ sans retard indu et au plus tard 15j pour EI et 7j pour les MUS
  - ▶ pas de demande de modification substantielle pour autorisation post MUS
- ◆ **FN / MUS : Dispositions spécifiques FR pour les EC de 1<sup>ère</sup> administration menés en France chez des VS**
  - ▶ tout EIG est constitutif d'un FN
  - ▶ déclaration à l'ANSM (en plus de CTIS) par mail et sans délai : formulaire spécifique ; [BAL\\_vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:BAL_vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr)
  - ▶ 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

## Erreur médicamenteuse, abus, grossesse, mésusage

- ◆ Les erreurs médicamenteuses, les grossesses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris le mésusage ou l'abus du ME, sont soumises aux mêmes obligations de notification que les effets indésirables
- ◆ Afin de déterminer si un événement indésirable constitue un effet indésirable, il y a lieu d'examiner s'il est raisonnablement possible d'établir un lien de causalité entre l'événement et le médicament expérimental, sur la base de l'analyse des éléments de preuve disponibles
- ◆ à considérer comme des SUSARs si évènements répondent à la définition d'un SUSAR

## Rapports annuels de sécurité (RAS/ASR/DSUR)

- ◆ **Soumission une fois par an dans CTIS** pour tous les essais autorisés selon le REC (y compris EC directives)
- ◆ **Délai de soumission** : le promoteur transmet le RAS au plus tard 60 jours après la date de clôture (Data Lock Point ou DLP)
- ◆ **Transmission IRS** en vigueur au début de la période couverte par le rapport annuel de sécurité et **éventuellement la BI avec mise à jour du RSI** proposé suite à l'élaboration du RAS (MSA à déposer)
- ◆ **Fin obligation de transmission** à la fin du dernier essai clinique (fin du suivi du dernier participant) mené avec le médicament expérimental dans l'Union Européenne.

## 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 max15j
En plus pour les EC menés chez des VS <u>en France</u>	EIGI/SUSAR EvIG-EIG attendu	ANSM <a href="mailto:declarationsusars@ansm.sante.fr">declarationsusars@ansm.sante.fr</a> 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 <u>en France</u>	FN +/- MUS Tout EIG est un FN	ANSM <a href="http://vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr">vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr</a> Formulaire ANSM	+ Si MUS : suspension admin ME en France et info ARS concernées	Sans délai

# Liens utiles

## ◆ Avis aux promoteurs vigilance REC Ansm

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declaration-devenements-et-deffets-indesirables-graves-de-faits-nouveaux-avec-ou-sans-mesures-urgentes-de-securite-rapport-annuel-de-securite>

- ▶ Partie V : Vigilance de l'EC (notification des effets indésirables graves et inattendus, du rapport annuel de sécurité)
- ▶ Partie VI : Notification des événements inattendus autres que les EIGI, Mesures urgentes de sécurité, Violations graves

## ◆ Draft Question & Answer Règlement EU EC version 6.3 Décembre 2022

- ▶ Safety : Section 7 (questions 7.1 à 7.50)

[https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/regulation5362014\\_qa\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-12/regulation5362014_qa_en.pdf)

## ◆ CTIS : Clinical Trials Information System

- ▶ **Module 5** : temporary halt, MUS, unexpected event, serious breaches, inspections
- ▶ **Module 18** : soumission ASR, réponses RFI

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>

# Les essais cliniques décentralisés

Direction Générale de la Santé /  
Commission Nationale des Recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) /  
Direction des autorisations (ANSM)

# Définitions EC décentralisés / dématérialisés

**Décentralisation** : actes auprès du participant réalisées au plus près du patient et à distance du centre (lieu de recherches), par exemple des soins, des prélèvements, la collecte de données.

**Dématérialisation** : recours à des outils numériques (téléconsultation, ICE, recueil de données...)

**Essai hybride** : essai combinant des techniques 'classiques' et 'décentralisées'

« Decentralized clinical trials meet patients where they are »

« Move/share data and materials rather than unnecessarily move the patient »



# La crise sanitaire du Covid19 catalyseur des essais cliniques décentralisés

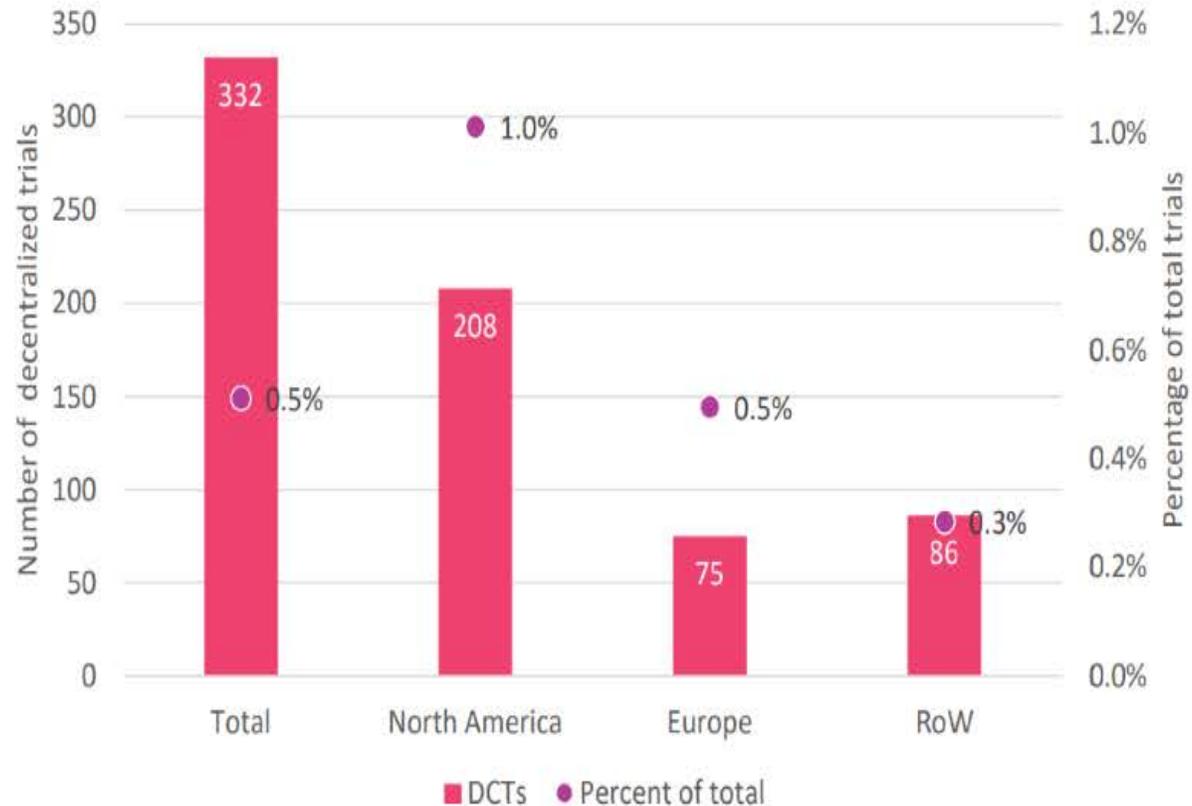
- Avant la pandémie: 5 à 15 % d'essais décentralisés
- Après la pandémie: 30 à 50%

*Etude Iqvia 2022*

Et évolution majeure de l'outil des SIs

# REPARTITION MONDIALE DES ESSAIS DECENTRALISES

Ongoing or planned decentralized trials by region



Source: [https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/2020/07/20/10/43/sitecore/shell/~/\\_media/informa-shop-window/pharma/2020/covid-24-campaign/slides/decentralized-clinical-trials-in-2020.pdf](https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/2020/07/20/10/43/sitecore/shell/~/_media/informa-shop-window/pharma/2020/covid-24-campaign/slides/decentralized-clinical-trials-in-2020.pdf)



## DCT recommendations from the European Medicines regulatory network

---



# Recommendations on decentralised EC from European Medicines Regulatory Network

**Objective:** create a harmonised approach and facilitate use of DCT elements in EU clinical trials, maintaining:

- Trial participant safety, right and dignity
- Reliable and robust data fit for purpose

## **DCT Recommendation paper**

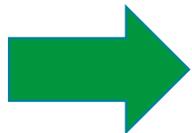
**Harmonised perspective focused on**

- **Trial participant-centred and risk-based approach**
- **Investigator and sponsor oversight**
- **Reliable and robust data fit for purpose**

## **National provisions overview**

Member state specific provisions

- Where national legislation does not currently allow for alignment



**First publication: end Q4 2022**

Best practice for EU CT authorisation and inspection  
Update as knowledge and experience evolve

## **RECOMMENDATION PAPER ON DECENTRALISED ELEMENTS IN CLINICAL TRIALS**

Version 01, 13 December 2022

1.	INTRODUCTION, SCOPE AND GENERAL CONSIDERATIONS.....	4
	General considerations.....	5
2.	CLINICAL TRIAL OVERSIGHT: ROLES AND RESPONSIBILITIES.....	7
	Considerations on responsibilities .....	7
	Considerations on keeping oversight on incoming data.....	8
3.	INFORMED CONSENT PROCESS .....	10
	Informed consent interview .....	10
	Digital information leaflet .....	11
	Informed consent signature.....	11
4.	DELIVERY OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND ADMINISTRATION AT HOME	12
	Considerations on IMP delivery direct to trial participants .....	12
	Considerations on IMP storage and administration at the trial participant’s home .....	13
5.	TRIAL RELATED PROCEDURES AT HOME .....	15
6.	DATA COLLECTION AND MANAGEMENT INCL. DEFINING AND HANDLING SOURCE DATA ..	16
7.	TRIAL MONITORING .....	17
	APPENDIX: NATIONAL PROVISIONS OVERVIEW .....	18

# Annexe résumant les possibilités offertes par les réglementations nationales

## RECOMMENDATION PAPER ON DECENTRALISED ELEMENTS IN

Version 01, 13 December 2022

Please see relevant footnotes for responses marked with an asterisk. A footnote may be raised even though no response is given.	AT	BE	BG	CY	CZ	DE BfArM	DE PEI	DK	EE	EL	ES	FI	FR	HR	HU	IE
The shipment and hand-out of IMPs from pharmacies. This is currently not included in the recommendation paper but may be relevant in next version of the RP.																
Q9: Is it possible to deliver or dispense <u>authorised</u> IMPs directly to trial participants from pharmacies not associated with the clinical trial sites? This include authorised investigational medicinal products <u>not</u> used according to their SmPC.	Yes*	No*			No*	Yes		Yes*	No*	No*	No*	No*	No*	No*	Yes	
Q10: Is it possible to deliver or dispense <u>non-authorised</u> IMPs directly to trial participants from pharmacies not associated with the clinical trial sites?	No	No*			No*	Yes		No*	Yes							
The eConsent process, in relation to RP section 3.																
Q11: Is a physical face to face meeting between the trial participant and the PI or a member of the research team always mandatory during the consent procedure (even if the rest is conducted remotely)?	No	No			No*	Yes*		No*	*	*	No*	No	No*	No*	Yes*	No
Q12: Is it possible to use electronic signatures instead of wet ink? If yes, please specify in the footnotes which eIDAS category is expected for the electronic signature.	Yes*	Yes*			Yes*	Yes*		Yes*	Yes*	*	Yes*	Yes*	Yes*	Yes*	Yes*	Yes
Trial participant oversight and home visits, in relation to RP section 2 and 5.																
Q13: Is it possible for the PI to delegate tasks under their responsibility to a qualified (for the delegated task) external healthcare provider?	Yes	Yes*			Yes*	Yes*		Yes	Yes*	Yes*	Yes*	Yes	Yes*	Yes	Yes*	Yes
Q14: Certain tasks/procedures carried out at home may require supervision of the investigator (a physician). Is it allowed for the physician to supervise remotely?	Yes	Yes*			No*	Yes*		Yes	*	*	*	Yes	*	Yes*	Yes*	*
Trial Monitoring using remote access to source data, in relation to RP paper section 7																
Q15: Is remote access to the medical records allowed by the monitor or auditor?	Yes*	No*			No*	Yes*		Yes*	*	No	*	Yes	Yes*	No*	Yes*	Yes*

# POINTS D'ATTENTION



## Recommendation paper:

- focus is on decentralised elements in the conduct of clinical trials
- RGPD specific requirements not provided
- principles and rules “traditional clinical trials” similar for clinical trials with decentralised elements will not be repeated unless it fits a purpose
- definition on decentralised clinical trial, decentralised elements, etc – not included to avoid getting caught in words
- the recommendation paper will evolve over time



MINISTÈRE  
DE LA SANTÉ  
ET DE LA PRÉVENTION

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



# Essais décentralisés, dématérialisation

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

WEBINAIRE des ESSAIS CLINIQUES

23 janvier 2023

**Commission Nationale des Recherches impliquant la personne humaine  
(CNRIPIH)**

**Pierre-Henri BERTOYE**

[dgs-cnriph-president@sante.gouv.fr](mailto:dgs-cnriph-president@sante.gouv.fr)

[phb\\_pro@outlook.com](mailto:phb_pro@outlook.com)

Ludivine Planchet

[ludivine.planchet@sante.gouv.fr](mailto:ludivine.planchet@sante.gouv.fr)

**23 janvier 2023**



MINISTÈRE  
DE LA SANTÉ  
ET DE LA PRÉVENTION

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Direction générale de la santé



## 1. Le contexte

- Les pratiques
- Les autres textes
- La recommandation européenne  
et sa dynamique

*Travaux en France*

**2. Les objectifs et les livrables**

**3. Les méthodes**

**4. Le calendrier**

**Quizz**

☐ **Contexte** : Évolution des pratiques, crises, attractivité

3

☐ **Qui ?**



. Evaluation des projets : CA, Comités d'éthique (CTCG, CTEG)  
. Inspection : GCP Inspector Group

Stakeholder meeting  
4 Oct 2022



☐ **Quoi ?**

### Recommendations on decentralised elements in CTs from European Medicines Regulatory Network

**1**

**DCT Recommendation paper**  
Harmonised perspective focused on

- Trial participant-centred and risk-based approach
- Investigator and sponsor oversight
- Reliable and robust data fit for purpose

**2**

**National provisions overview**  
Member state specific provisions

- Where national legislation does not currently allow for alignment

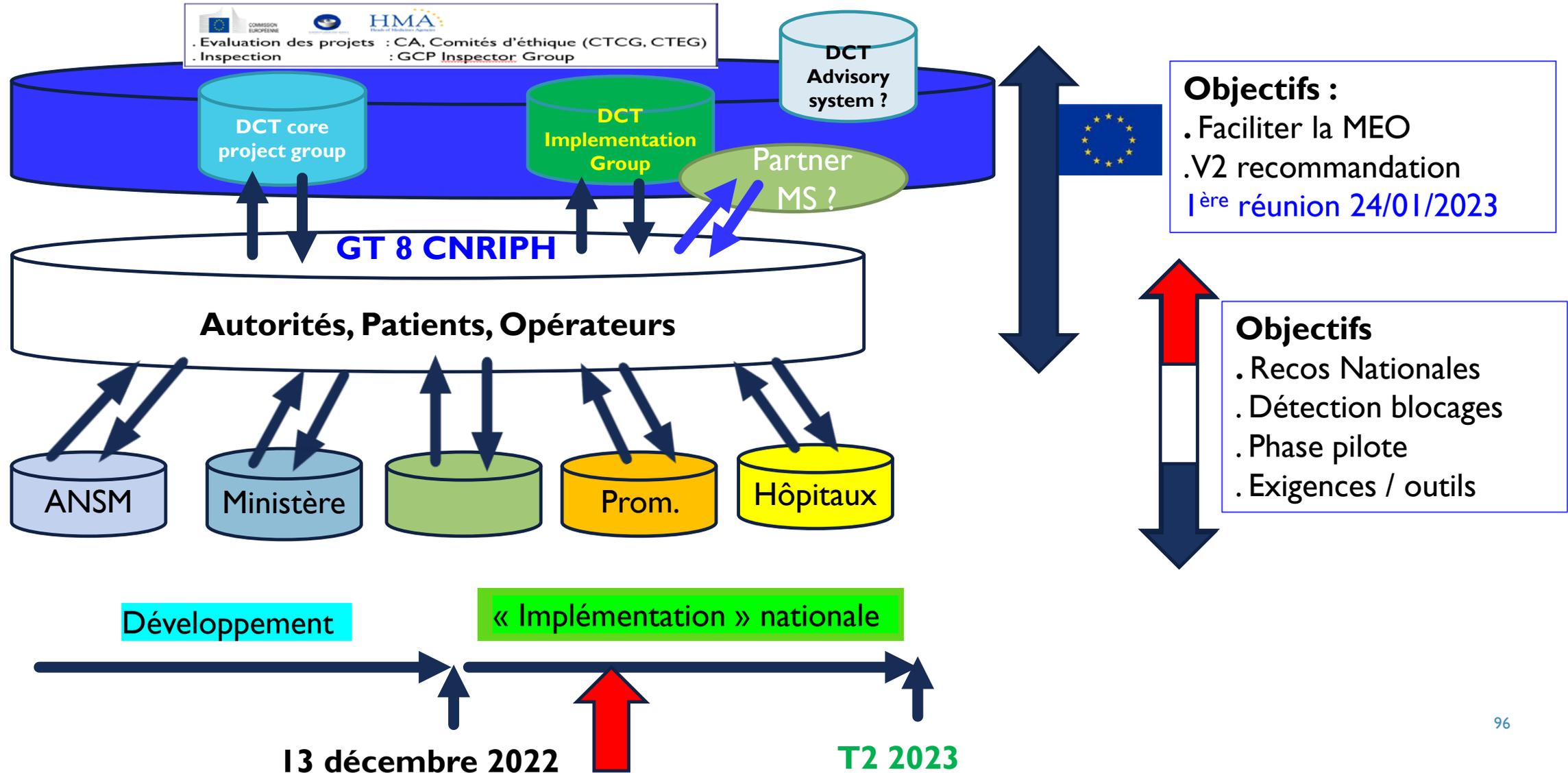
En ligne

<https://www.ema.europa.eu/en/events/act-eu-multi-stakeholder-meeting-decentralised-clinical-trials#video-recording-section>

☐ **Quand ?**

13 décembre 2022, Eudralex Volume 10  
[https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en)

## ☐ Liaisons niveaux UE / National



# I. La recommandation EU et sa dynamique (3/3)



## CONSTAT, BILAN



- Donne des orientations sur les 6 composantes
- Travail collaboratif entre différentes composantes des autorités européennes
- Annexe des dispositions nationales (blocages) indispensable pour harmonisation
- Document destiné à évoluer



- Pas de définitions
- Pas de chapitre dédié à la phase de conception de l'essai (/ CTTI)
- Recommandations parfois très générales, renvoi sur les réglementations nationales
- Annexe sur dispositions nationales sera à compléter / préciser



**Texte d'orientations et de position 'faisant date'**

**Construit par une dynamique européenne à poursuivre**

# Travaux France, Méthodes : l'analyse du texte européen



## RECOMMENDATION PAPER ON DECENTRALISED ELEMENTS IN CLINICAL TRIALS

Version 01, 13 December 2022

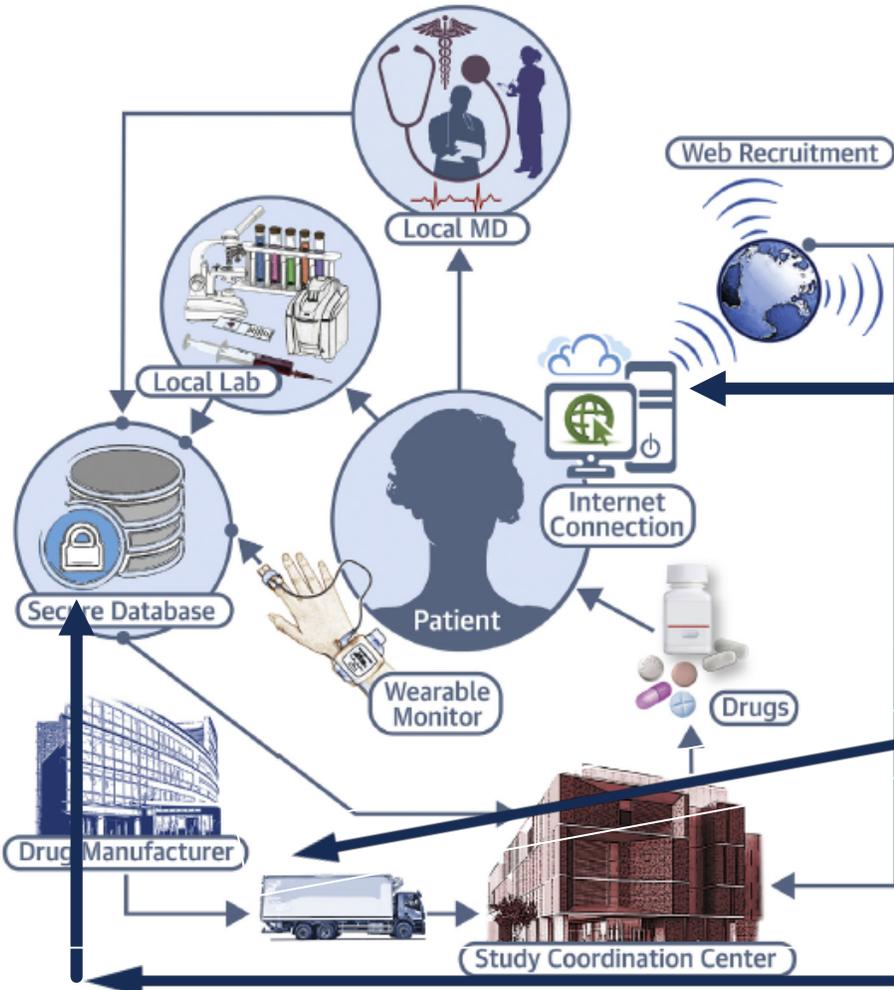
### Table of content:

1. Introduction, scope and general considerations 
2. Clinical trial oversight: roles and responsibilities 
3. Informed consent process 
4. Delivery of medicinal products and administration at home 
5. Trial related procedures at home 
6. Defining and handling source data 
7. Trial monitoring 



Annex: National provisions overview

**CENTRAL ILLUSTRATION** Decentralized Clinical Trials



Van Norman, G.A. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2021;6(4):384-7.

In decentralized clinical trials, patient visits for healthcare provider interaction and laboratory tests are localized in the patient's community. Medications for the study are provided either directly to the patient or the local healthcare facility. Other interactions, including patient recruitment and monitoring occur via internet interactions, with data secured and maintained virtually.

## Les composantes

**3**

- . Information préalable sur l'essai
- . Information / consentement de la personne

**4**

**Médicaments :**

- . Distribution
- . Administration

**5**

**Données :**

- . Recueil
- . Gestion
- . Données 'sources'

**1** **2**

**Lieu, site :**

- . Principal
- . Satellite
- . Domicile

**Responsabilités :**

- . de l'investigateur
- . des intervenants
- . du patient !?

**6**

**Monitoring**

- . des sites
- . à distance



## Conception :

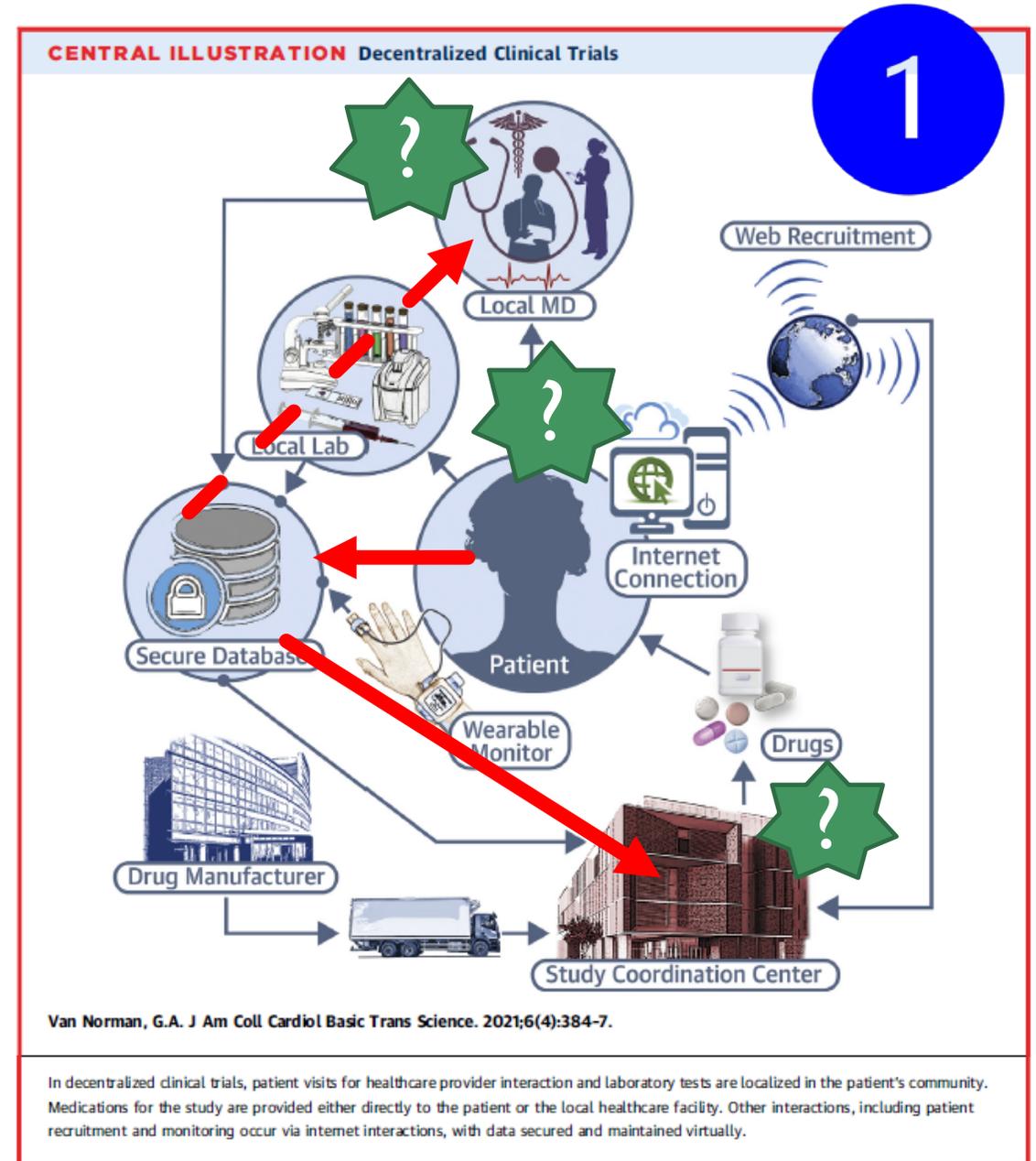
- Approche proportionnée / risque
- “Contingency Plan”
- Faisabilité
- Implications Médecins
- Implication Patients
- Avis “scientifique”
- Principes BPC identiques
- Description des financements

## Considérations générales

### Supervision de la recherche

- Cartographie des lieux / intervenants
- Circuits d’informations et de données
- Relations contractuelles à MEP
- Communication entre les intervenants
- Signaux d’alerte et de sécurité ++
- Décisions thérapeutiques

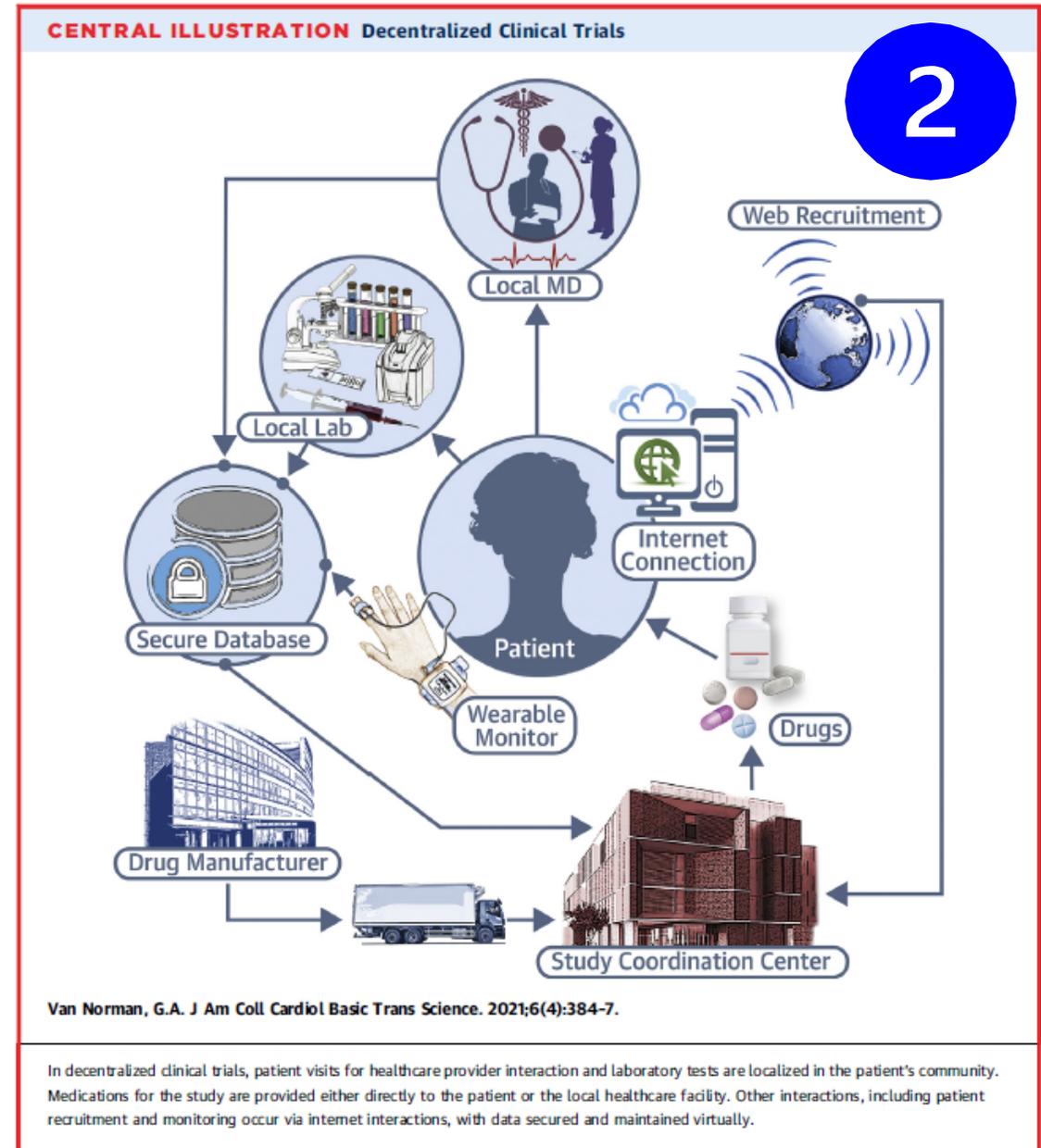
- **Trial oversight and responsibilities**
  - Trial site definition ?
  - Investigator ? Co-investigator?
  - Service provider: under the Inv. resp.?
  - Contractual provisions
- **Clear lines of communication between different parties**
  - Effective communication lines
  - Incoming data collection, transmission, periodic (immediate) review?
  - AE, Alert transmission
  - Therapeutic decisions?
  - Patients fully informed on information lines planned in the trial



# 5 : Trial related procedures at home



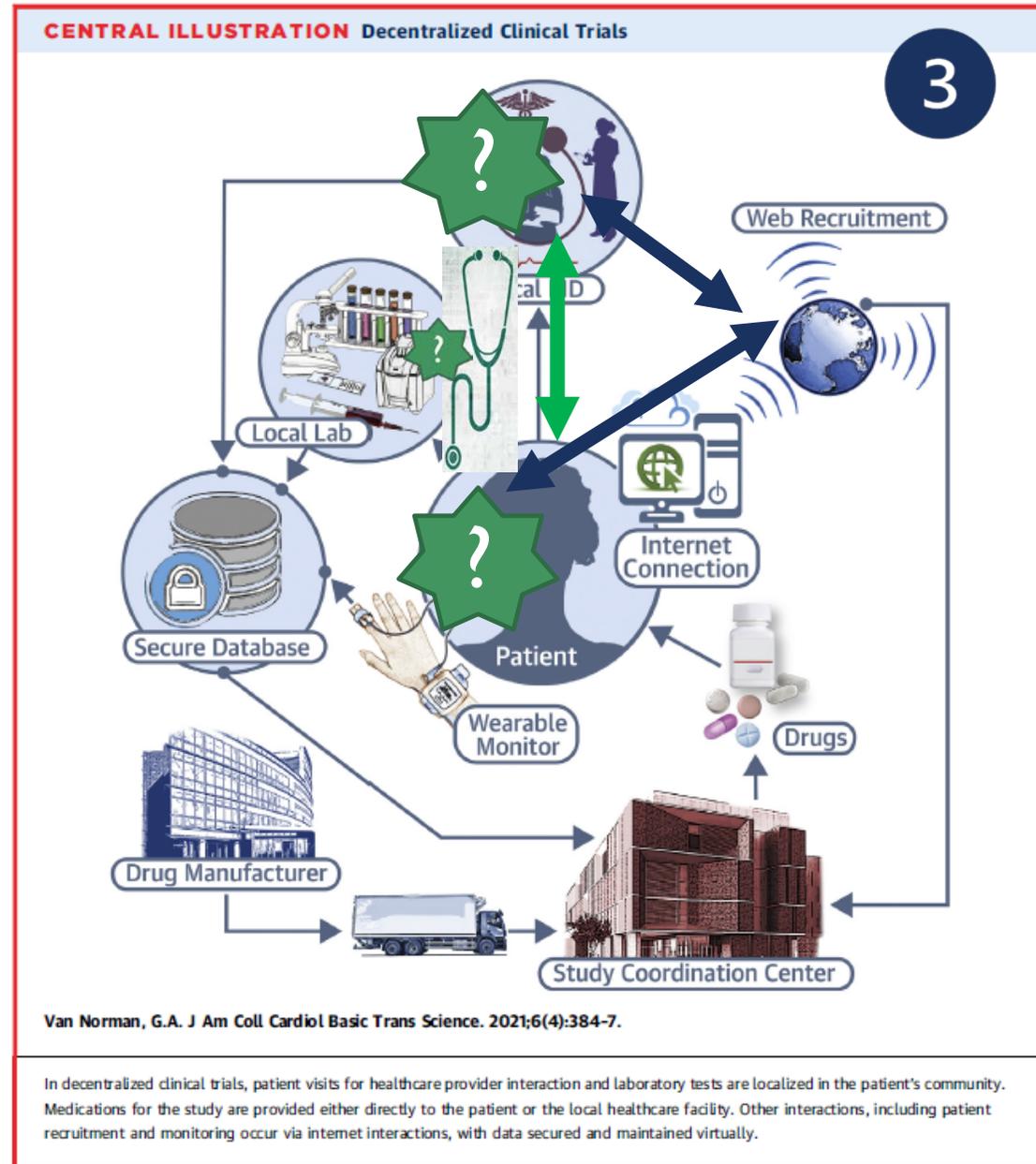
- Home situation and premises suitable ?
- Acceptance by the patient
- Information / Training patient +++
- Data capture and transmission
- AE management
- Assurance, Indemnity = traditional trial
  
- Delegated HCP:
  - Qualified
  - Trained
  - Contractual agreement



# 3 : Informed consent



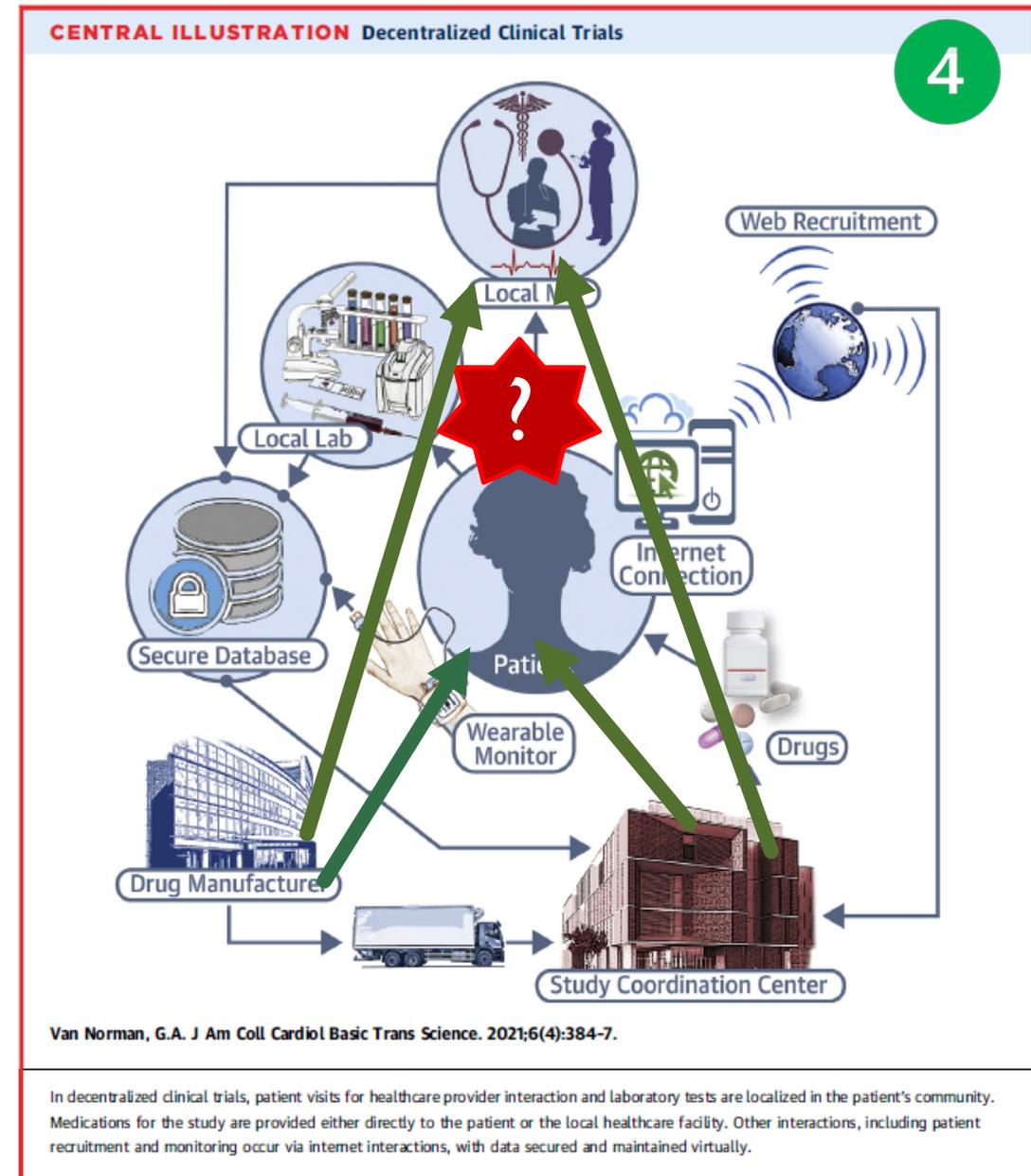
- **Process :**
  - . suitable
  - . documented
- Standard: 'Face to Face'**
  - In general physical visit
    - . "parties both see and communicate"
  - Exchange Investigator - Patient
  - Clinical examination
- Identification investigator - patient
- Investigator and patient choices respected
- **Before the informed consent process**
  - . Description of the whole process: selection, eligibility assessment (clinical, standard lab),
- **Informed consent**
  - . Digital patient information leaflet
  - . Signature (level 'adequate')
  - . **GDPR**, stored and retrieved by participant



# 4. Delivery of medicinal products and admin. at home



- **Risk-assessment to be completed**
  - Safety profile, development stage, administration, population, storage ...
- **Decision ttt, distrib., dispensation rules**
- **Distribution - receipt**
  - GMP
  - National regulations (Manufacturer, Hosp. Pharm, Local/Street pharmacy, ...)
  - GDPR
  - Qualification of parties, contractual agreements
- **Storage - Dispensation - administration**
  - HCP
  - Patient
- **Return – destruction**
- **Patient information, training, +++**
- **Follow-up by investigator (team)**



## Objectifs et livrables des travaux

### *Mettre en œuvre au niveau national les recommandations européennes*

#### *Chantier 1. Etablissement de recommandations nationales précises et concrètes*

- dans le contexte du droit Fr sur les 6 composantes
- avec détection des points de blocage réglementaires et proposition d'un plan d'action (toiletage L et R)

## *2. Accompagnement :*

### *2.1. Projet de 'phase pilote' pour des essais avec composantes décentralisées*

- Doit impliquer ANSM, CPP, CNIL (les 3 autorités compétentes)
- Essais en projet ou inclusion d'une composante décentralisée dans essai en cours

### *2.2. Niveaux d'exigence pour les propositions de solutions techniques*

- Ex : information et consentement

## Organisations impliquées

### • *Régulateurs :*

- **ANSM** : Evaluation, Inspection, Dématérialisation (DM), Standards, Juridique
- **DGS, CPPs CNRIPH** : Evaluation, Standards, Juridique
- **DGS, DGOS DNS** : Standards, Juridique
- **CNIL** : Standards, Juridique, Evaluation
- **INCA** : Standards (secteur d'essais prédominant)

### • *Opérateurs :*

- **LEEM,**
  - **France-Biotech,**
  - **SNITEM,**
  - **CPI,**
  - **CNCR,**
  - **Unicancer, ESPIC**
  - **FCRIN,**
  - **CNGE**
  - **AFCROs / EUCROF**
- } Promoteurs privés
- } Promoteurs publics et ESPICs
- Réseau de centres
- Praticiens de ville
- Prestataires de solutions et services

- ***Patients :*** Représentants dans CPPs, FranceAssosSanté, La Ligue contre le Cancer

Direction générale de la santé

## Le fonctionnement

### ☐ Les 3 Groupes

- Identifient les sujets à travailler
- Proposent un premier plan d'actions sur ces sujets
- + Identifient des besoins de *Niveaux d'exigence* pour les outils (surtout GT 3)
- + Identifient des essais avec composantes décentralisées pour le *projet de Phase pilote*

### ☐ Le Comité de coordination :

Pour le chantier 1 :

- . CNRIPH (Pdt et SG, CPP), ANSM, CNIL, DGS, DGOS - DNS
- . Pilotes des groupes
- . **veille à la cohérence des contributions**
- . **consolide le document**
- . **organise les interfaces**
- . **organise les suites**

Pour l'ensemble

- . Assure la coordination et la cohérence des 3 composantes
- . Coordinateur assure l'interface avec « l'Implementation Committee »





## Composition des 3 groupes

Groupes	Sujets	1	2	3	4	5	6
		Investigateur Lieu Lieu satellite Responsabilités Supervision		Information sur l'essai Information, consentement	Médicaments : Distribution auprès du patient, dispensation	Données . Circuits . Fiabilité . Protection . Safety data	Monitoring . Gestion sites multiples . Monitoring à distance
<b>Thèmes</b>	Pilotes						
<b>1. Bonnes Pratiques</b>	. Rég : ANSM : C. Kiger, Sebastien Boucle . Rég : CPP, CNRIPH : C. Bahans . Opé institution : APHP, S. Bureau	ANSM Leem SNITEM CNCR		Leem Prom. Acad. (X3) ANSM Ass. Patient CPP	Leem ANSM Ass. Patient ● Etab. Hospitaliers (PUI)	Leem ANSM	Leem ANSM Prom. Acad. (X2) SNITEM
<b>2. Données personnelles</b>	. Rég : CNIL : Manon De Fallois . Opé / DPO, Unicancer : Audrey Acloque . Opé / promoteur : LEEM, Dora Talvard	Leem CPP .		Leem AFCROs ● Prom. Acad	Leem SNITEM ● Ass. Patient ● CPP	CPP ANSM	Leem SNITEM CPP ANSM
<b>3. Outils / Méthodes</b>	. Rég : DGS : S. Errard . Opé / CHU Bordeaux : S. Blazejewski . Opé / EUCROF - AFCROs : Y. Matsakis	Leem CPP France Biotech et AFCROs		Leem CPP SNITEM Prom. Acad.	Leem CPP France Biotech et AFCROs ● Etab. Hospitaliers (PUI)	Leem CPP ANSM	Leem CPP Prom. Acad. (X4) SNITEM



## Le fonctionnement

### ☐ Le Comité de coordination :

- Pour le chantier 1 :

  - . CNRIPH (Pdt et SG, CPP), ANSM, CNIL, DGS, DGOS - DNS
  - . Pilotes des groupes
  - . veille à la cohérence des contributions
  - . consolide le document
  - . organise les interfaces
  - . organise les suites
  
- Pour l'ensemble

  - . Assure la coordination et la cohérence des 3 composantes
  - . Rédige la recommandation et organiser sa validation
  - . Participe à l'organisation et suit la Phase Pilote
  
- . Coordinateur assure l'interface avec « l'Implementation Group »



#### Objectifs :

- . Faciliter la MEO
  - . V2 recommandation
- 1<sup>ère</sup> réunion 24/01/2023



Réunions des 3 sous-groupes :

**Janvier – Février – Mars 2023**

Comité de coordination

▪ **Février – Mars – Avril 2023 (X 2)**

▪ **Réunions ad-hoc organisations / autorités ETQDB**

▪ **Coordonnateur**



Livrables :

**Projet de recommandation pour validation : Fin Avril 2023**

**'Exigences d'évaluation' : Juin 2023**

**Démarrage phase pilote : en discussion**

# ESSAI DÉCENTRALISÉ (DCT), ESSAI DÉMATÉRIALISÉ

Quizz...

CARIPH

Direction générale de la santé

TELE' MEDICINE...

DOCTEUR, JE VOUS ENVOIE UNE PHOTO  
DES AMYGDALES DU GAMIN, FAXEZ  
MOI UNE ORDONNANCE, JE  
VOUS PAIERAI  
PAR PAYPAL!



OUF

2011

Merci pour votre attention

# CONCLUSION