



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Groupe de Travail 'Essais cliniques'

6 avril 2023

Direction des Autorisations
Direction Europe et Innovation

ORDRE DU JOUR

- Introduction - tour de table (ANSM)
- Présentation du projet de Feuille de route 2023 du GT pour validation en séance (ANSM)
- Bilan CTIS (ANSM)
- Projet de webinaire national dédié aux essais cliniques décentralisés (ANSM)
- Enjeu des essais cliniques mixtes (ANSM)
- Déclaration des RAS/DSURs - démarche simplifiée (Surv) - Arrêt double déclaration des SUSARs (ANSM)
- Autres sujets (Tous)
- Date prochaine réunion et conclusion (ANSM)



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Présentation du projet de Feuille de route 2023 du GT pour validation en séance (ANSM)

Jeudi 6 avril 2023

Feuille de route 2023

- Introduction
- Poursuite de la mise en œuvre du nouveau règlement des essais cliniques
- Essais cliniques décentralisés
- Processus Fast-Track
- Essais cliniques mixtes

Saint-Denis, le 28 mars 2023

**Groupe de travail 'Essais cliniques'
Comité d'Interface**

Projet de Feuille de route 2023

Introduction

Dans le cadre du pilotage du Groupe de travail 'Essais cliniques', l'ANSM propose aux membres du groupe, un projet de Feuille de route pour 2023, dont la revue et la validation sera réalisée en séance le 6 avril 2023. En suivi des échanges du groupe lors des précédentes réunions et en perspective des enjeux pour 2023, 4 grands axes de travail ont été identifiés pour la feuille de route et approuvés en séance du 7 février 2023. Ces 4 axes sont listés ci-après. Des éléments de contexte et les objectifs pour 2023, seront précisés pour chacun des axes.

• Poursuite de la mise en œuvre du nouveau règlement européen des essais cliniques

- Phase de transition : suite à la mise en œuvre pleine et obligatoire du nouveau règlement européen depuis le 31 janvier 2023, le nombre de dépôts dans la base CTIS augmente de manière importante et en particulier au regard des essais de transition. Afin de gérer ce flux de manière optimale, il est proposé que les promoteurs informent l'ANSM par avance de la planification envisagée pour cette phase de transition afin d'adapter les ressources et pour éviter toute saturation de l'outil CTIS.
- Communication : continuer à relayer les informations de l'EMA au sujet du nouveau règlement et à organiser en 2023 des événements nationaux spécifiques à l'attention des promoteurs. Poursuivre la mise à jour du listing de questions/réponses publié sur le site internet de l'ANSM.
- Publication au cours du second trimestre 2023 des parties IV et VII de l'Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014, relatives respectivement aux modifications substantielles (et autres modifications) et à la fin de l'essai.

• Essais cliniques décentralisés

- Webinaire dédié : organiser au second semestre 2023 un webinaire spécifique au nouveau modèle des essais décentralisés à la suite de la finalisation des travaux du Groupe de Travail national piloté par le Ministère de la Santé et avant la révision éventuelle des recommandations européennes à ce sujet

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is purple, 's' is green, and 'm' is purple.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Bilan CTIS (ANSM)

Jeudi 6 avril 2023



Au niveau Européen

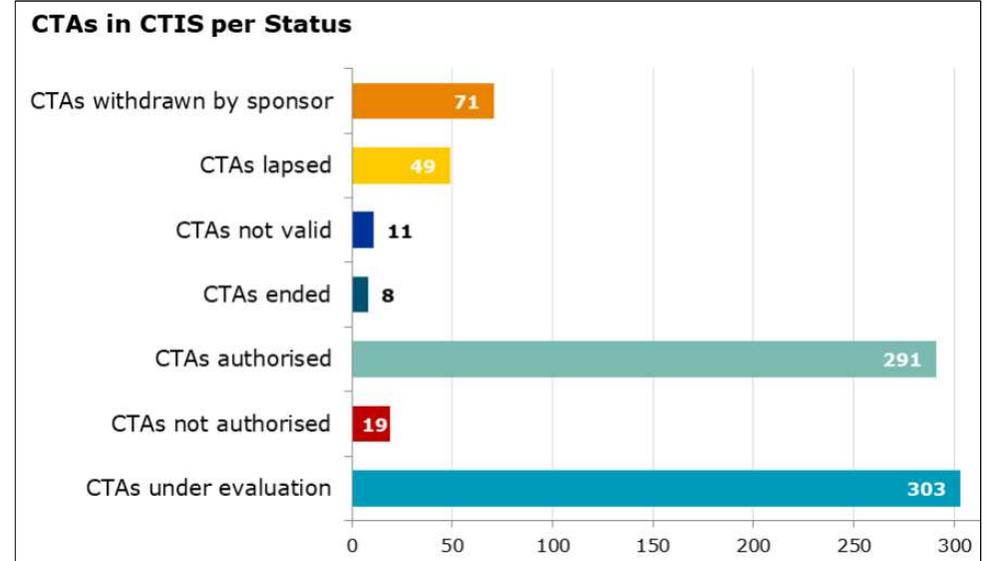
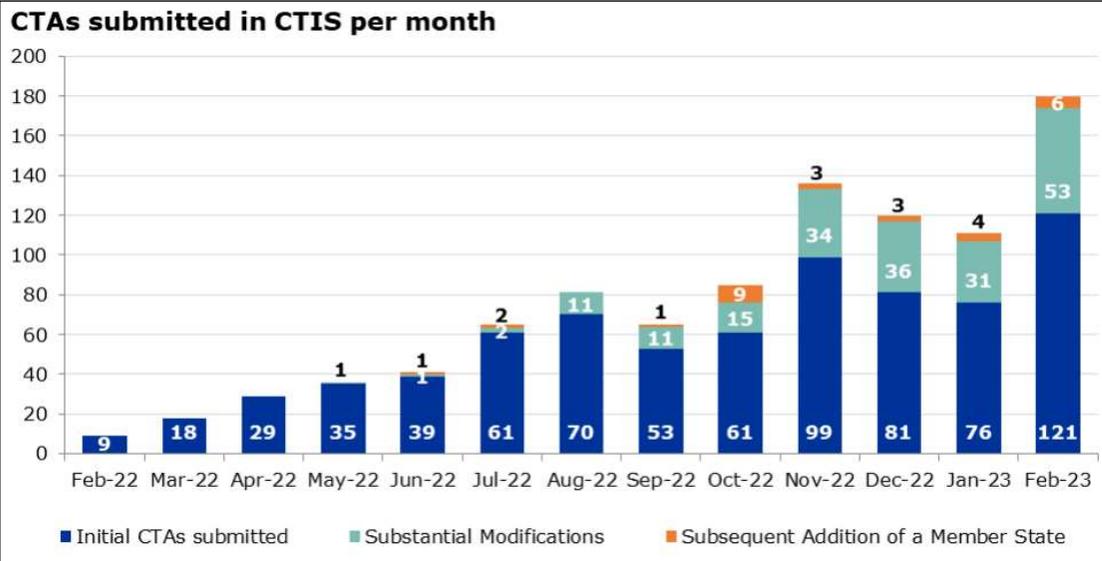
du 31.01.2022 au 28.02.2023

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

976 CTAs au total (752 AEC et 195 MSA)
752 AEC dont **318 avec une décision**
et **303 en cours d'évaluation**



Au 28 Février 2023

Position de la France dans la cartographie européenne

Member States Concerned



1^{ère} position de la France
en nb de dossiers soumis dans CTIS
et impliquant la France

Au 28 Février 2023

Répartition du statut de RMS entre les EM

Sur les 318 dossiers avec une décision

Reporting Member States Mononational vs Multinational



La France compte 12 dossiers France EMR derrière Espagne (33), Allemagne (30), Belgique (13), Pays-Bas (12)

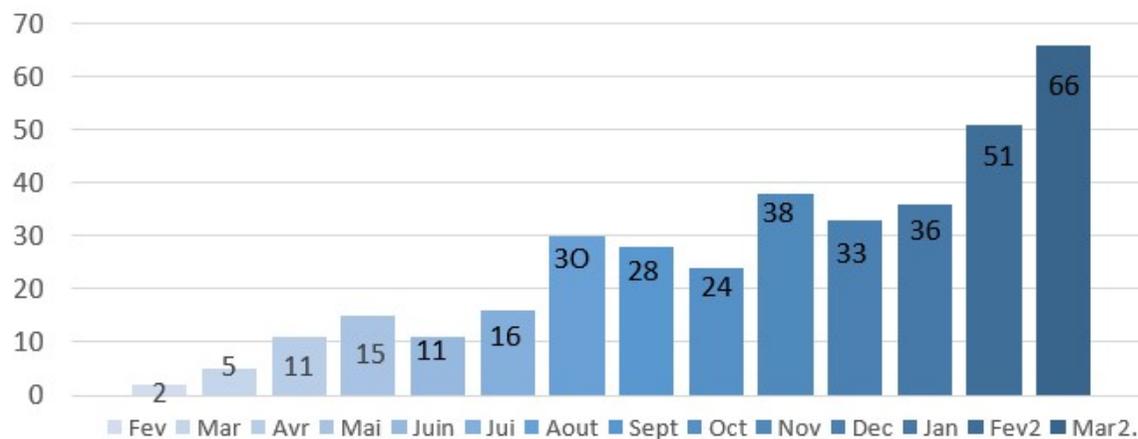


Au niveau France
du 31.01.2022 au 31.03.2023

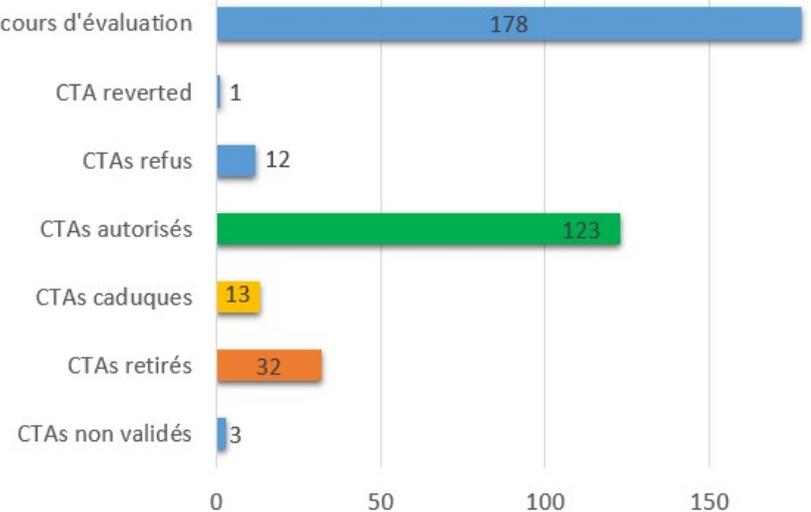
Au 31 Mars 2023

Etat des lieux des dépôts d'AEC en France

CTA (AEC) déposés en France depuis le lancement



CTAs en cours d'évaluation



Répartition des dossiers en cours d'évaluation

RMS	CMS	NAT
22***	121	35

*** Dont 4 essais de transition (DA)

368 CTAs (AEC)¹ au total
dont **136 avec décision**
et **178 en cours d'évaluation**

¹ dont 6 dossiers « IMPD Q only »



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Projet de webinaire national dédié aux essais cliniques décentralisés (ANSM)

Jeudi 6 avril 2023

Essais cliniques décentralisés - Etat d'avancement des travaux

- Groupe de travail européen (EMA): recommandations - 13 décembre 2022
- Groupe de travail national (DGS/CNRIPH):
 - Dispositions spécifiques aux recommandations européennes **fin 2022**
 - Recommandations nationales d'ici **mai 2023**. Champ essais cliniques médicament et dispositifs médicaux/*in vitro*. *Trois sous-groupes et 6 sujets matriciels*.
Sujets: I et II/ Investigateur, lieu, lieu satellite et responsabilités III/ Information sur l'essai, Information et consentement IV/ Médicaments: distribution auprès du patient et dispensation V/ Données Circuits, fiabilité, protection et safety data VI/ Monitoring Gestion sites multiples et monitoring à distance.
- 1. Sous-GT '**Bonnes Pratiques**': pilotes ANSM (DA et DEI), AP-HP et CNCPP (Conférence nationale des CPPs). Unicancer, Leem et SNITEM parmi les membres.
- 2. Sous-GT '**Données personnelles**': pilotes CNIL, Unicancer et Leem. Large consultation externe (CNOP, DNS, infirmières libérales, etc).
- 3. Sous GT '**Outils et méthodes**': pilotes DGS, DGOS et DNS
- Mise à jour des recommandations européennes si besoin

Essais cliniques décentralisés (suite)

- Organisation d'un WEBINAIRE DEDIE avec DGS, CNRIPH et ANSM:
 - **Calendrier:** second trimestre 2023
 - **Objectifs:**
 - Présenter les recommandations nationales
 - Accompagner les promoteurs dans la mise en œuvre de ce modèle d'essais cliniques
 - Recueillir les questions et y répondre dans la Foire aux Questions mise en ligne sur le site de l'ANSM



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Enjeu des essais cliniques mixtes (ANSM)

Jeudi 6 avril 2023

Dispositif médical (DM) et/ou Dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV)

Et

Essai clinique portant sur un médicament

Essai clinique mixte

Evaluation du DM/DIV et du médicament dans la recherche

2 autorisations DM/DIV et Médicament

DM/DIV utilisé dans un essai médicament

DM/DIV marqué CE et utilisé dans sa destination

DM/DIV non marqué CE ou hors destination du CE

Recommandations aux promoteurs

◆ Bien identifier dans le formulaire de soumission de l'essai clinique médicament

- l'utilisation d'un DM/d'un DIV : liste des produits avec le nom précis et le fabricant
- le statut réglementaire : marqué CE ou non
- s'il est marqué CE, est-il bien utilisé dans sa destination de marquage (à vérifier dans la notice ou dans le certificat)
- Préciser l'utilisation du DIV : inclusion, randomisation, stratification, monitoring, analyse des données..

Pièces à fournir

◆ Essais mixtes

- Double soumission CTIS pour la partie médicament et sur la boîte mail EC.DM-COS@ansm.sante.fr pour la partie DM/DIV
- Avis aux promoteurs spécifique pour les DM et pour les DIV
 - ✓ Soumettre les pièces pour l'investigation clinique du DM
<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1>
 - ✓ Soumettre les pièces pour l'étude des performances du DIV
<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-demander-une-autorisation-pour-une-etude-des-performances>

◆ DM ou DIV utilisé dans un essai médicament (ancienne annexe 10 de l'AAP médicament)

Pièces à fournir pour un DM

DM est non CE ou utilisé dans une autre destination que celle prévue par son marquage CE, le dossier technique doit comporter les éléments suivants :

- ◆ **Description du DM et notice d'instruction**
- ◆ **Déclaration de conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performances** (visant le règlement applicable aux dispositifs à étudier) **à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'investigation** (signée par le fabricant)
- ◆ **Résultats de l'analyse des risques**
NB : Si le promoteur est institutionnel, il peut fournir à défaut :
 - les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche)
 - les données permettant d'établir que ces risques éventuels ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté
- ◆ **Le cas échéant données non cliniques et cliniques relatives au DM** (résumés détaillés hormis les rapports des études d'implantation chez l'animal qui sont à présenter dans leur intégralité)
- ◆ **Liste des référentiels appliqués**

Pour les stylos injecteurs pré-remplis ou des seringues pré-remplies non CE , le dossier technique doit comporter les éléments suivants :

- ◆ **Description du DM et notice d'instruction**
- ◆ **Déclaration de conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performances** (visant le règlement applicable aux dispositifs à étudier) **à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'investigation** (signée par le fabricant)

Test compagnon/biomarqueur utilisé dans les essais cliniques de thérapie ciblée (hors EP du test -> études mixtes)

Test compagnon/biomarqueur avec marquage CE

- ◆ **Utilisation dans la destination du marquage CE (médicament(s), tissus/organe, modalités d'utilisation et d'interprétation des résultats ...):**
Aucune donnée à fournir
- ◆ **Utilisation du DMDIV dans une autre destination que celle du marquage CE :**
 - **Si traitement médicamenteux différent de la notice :**
 - notice d'instruction du test pourvu du marquage CE
 - notice d'instruction du test réellement utilisé dans l'étude (ou projet de notice) s'il s'agit d'un test réservé à la recherche (IUO) et non le DMDIV commercialisé + attestation d'équivalence entre les deux (composition du test, modalités d'utilisation, modalités d'analyse des résultats, seuil ...) et mise en évidence des différences éventuelles entre les deux tests.
 - justification de l'utilisation d'un test réservé à la recherche (IUO)
 - nom et coordonnées du laboratoire réalisant le test dans le cadre de l'étude
 - **Si tissu/organe, modalités d'utilisation, seuil d'interprétation, composition réactifs ... différents de la notice :**
 - notice d'instruction du test pourvu du marquage CE
 - notice d'instruction du test réellement utilisé dans l'étude (ou projet de notice) s'il s'agit d'un test réservé à la recherche (IUO) et non le DMDIV commercialisé
 - attestation d'équivalence entre les deux (composition du test, modalités d'utilisation, modalités d'analyse des résultats, seuil ...) et mise en évidence des différences éventuelles entre les deux tests.
 - synthèse des données justifiant l'utilisation du test dans le cadre de la recherche
 - préciser si l'indication médicale du biomarqueur dans le protocole est connue ou s'il s'agit d'un nouveau biomarqueur pour l'indication ; le cas échéant, préciser les indications connues et validées du biomarqueur
 - préciser s'il existe des kits marqués CE (au sens de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) pour ce biomarqueur, dans cette indication
 - conditions pre-analytiques : conditions de prélèvement et de conservation de l'échantillon, documentation destinée au service d'anatomopathologie ou au laboratoire de biologie médicale
 - résumé des données de performances analytiques du test
 - Si test quantitatif (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limites de détection, interférences, études de stabilité, standard international le cas échéant, technique de référence)
 - Si test qualitatif ou semi-quantitatif : résumé des études de validation des performances analytiques du test (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limite de détection, interférences, stabilité, technique de référence) comportant, pour chaque paramètre, les référentiels utilisés, les exigences de résultats, la nature et le nombre d'échantillons utilisés, la(les) technique(s) utilisées, les résultats, l'analyse des résultats par rapport aux exigences fixées, et la conclusion
 - résumé des études de stabilité du test
 - matériel associé (logiciel ...)
 - étalons et contrôles internes prévus

Test compagnon/biomarqueur utilisé dans les essais cliniques de thérapie ciblée (hors EP du test -> études mixtes)

Test compagnon/biomarqueur en l'absence de marquage CE :

- ◆ Synthèse des données justifiant l'utilisation du DMDIV dans le cadre de la recherche
- ◆ Préciser si l'indication médicale du biomarqueur dans le protocole est connue ou s'il s'agit d'un nouveau biomarqueur pour l'indication ; le cas échéant, préciser les indications connues et validées du biomarqueur
- ◆ Préciser s'il existe des kits marqués CE (au sens de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) pour ce biomarqueur, dans cette indication et/ou dans d'autres indications ; le cas échéant, préciser les indications ayant le marquage CE
- ◆ Résumé de toutes les données de performance cliniques et non cliniques des recherches impliquant la personne humaine préalablement menées avec le même DMDIV dans la même indication et/ou dans une autre indication
- ◆ Projet de notice d'instruction, le cas échéant
- ◆ Conditions pre-analytiques : conditions de prélèvement et de conservation de l'échantillon, documentation destinée au service d'anatomopathologie ou au laboratoire de biologie médicale
- ◆ Résumé des études de sensibilité et spécificité de l'anticorps comportant, entre autre, la nature de la (des) techniques utilisées

- ◆ Résumé des données de performances analytiques du test :
 - * si test quantitatif (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limites de détection, interférences, études de stabilité, standard international le cas échéant, technique de référence)
 - * si test qualitatif ou semi-quantitatif : résumé des études de validation des performances analytiques du test (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limite de détection, interférences, stabilité, technique de référence) comportant, pour chaque paramètre, les référentiels utilisés, les exigences de résultats, la nature et le nombre d'échantillons utilisés, la(les) technique(s) utilisées, les résultats, l'analyse des résultats par rapport aux exigences fixées, et la conclusion
 - résumé des études de stabilité du test
 - matériel associé (logiciel ...)
 - étalons et contrôles internes prévus



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Déclaration des RAS/DSURs - démarche simplifiée (Surv) - Arrêt double déclaration des SUSARs (ANSM)

Jeudi 6 avril 2023



2 Nouveautés Vigilance Essais Cliniques Loi JARDE Mai 2023

- 1. Arrêt double déclaration des SUSARs**
- 2. Mise en place de la démarche Simplifiée pour la déclaration des Rapports Annuels de Sécurité Essais cliniques médicaments**

Notification des SUSARs loi Jardé

- ◆ Rappel : depuis le 31 janvier 2022, déclaration centralisée dans Eudravigilance des SUSARs des essais REC (arrêt de la double déclaration à l'Ansm)
- ◆ **Arrêt de la double déclaration des SUSARs « loi Jardé » à l'Ansm courant mai 2023** (déclaration uniquement dans Eudravigilance)
- ◆ **Sauf cas particulier pour les essais cliniques menés en France chez des volontaires sains : dispositions inchangées en FR avec notification:**
 - ▶ à Eudravigilance
 - ▶ à l'Ansm par mail (BAL declarationsusars@ansm.sante.fr) : SUSARs, Evts IG et EIG attendus survenus au cours des essais menés en France

Démarche simplifiée Rapport Annuel de Sécurité Essais Cliniques Médicaments Loi Jardé

- ◆ Conformément à la réglementation transmission d'un rapport un rapport annuel de sécurité (RAS/DSUR/ASR) doit être transmis à l'Ansm pour tout essai clinique en cours autorisé selon la loi Jardé en France
- ◆ Pour simplifier et harmoniser, mise en place d'une dématérialisation de la démarche de soumission du RAS **en mai 2023**
- ◆ Retour représentants promoteurs **avant le 19 avril** (cf lien ci-dessous vers la **phase test**) et au prochain GT (juin 2023)

<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/test/c36df5f7-3242-4303-8401-c4c252954392>



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Date prochaine réunion et conclusion

Jeudi 6 avril 2023



MERCI

A decorative graphic consisting of a white diamond shape with a thin blue outline, positioned on the left side of the slide. The diamond is partially filled with a teal color that matches the background, creating a layered effect.

Avertissement

- Lien d'interêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.