



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# GT du Comité d'Interface 'Essais cliniques'

**27 Juin 2024**

Direction des Autorisations  
Direction Europe et Innovation

# ORDRE DU JOUR

- Introduction - tour de table (ANSM)
- Bilan CTIS (ANSM)
- Feuille de route 2024 (ANSM)
- Essais cliniques complexes (ANSM)
- Vigilance des essais cliniques médicaments (ANSM)
- Autres sujets (Tous)
  
- Date prochaine réunion et conclusion (ANSM)



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Bilan CTIS

## Indicateurs de performance EU & France



# Au niveau Européen

**du 31.01.2022 au 31.05.2024**

Source : Rapport publié mensuellement sur le site de l'ACT EU

[https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/documents\\_en?f%5B0%5D=document\\_title%3AKPI&f%5B1%5D=priority\\_actions\\_priority\\_actions%3A2](https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/documents_en?f%5B0%5D=document_title%3AKPI&f%5B1%5D=priority_actions_priority_actions%3A2)

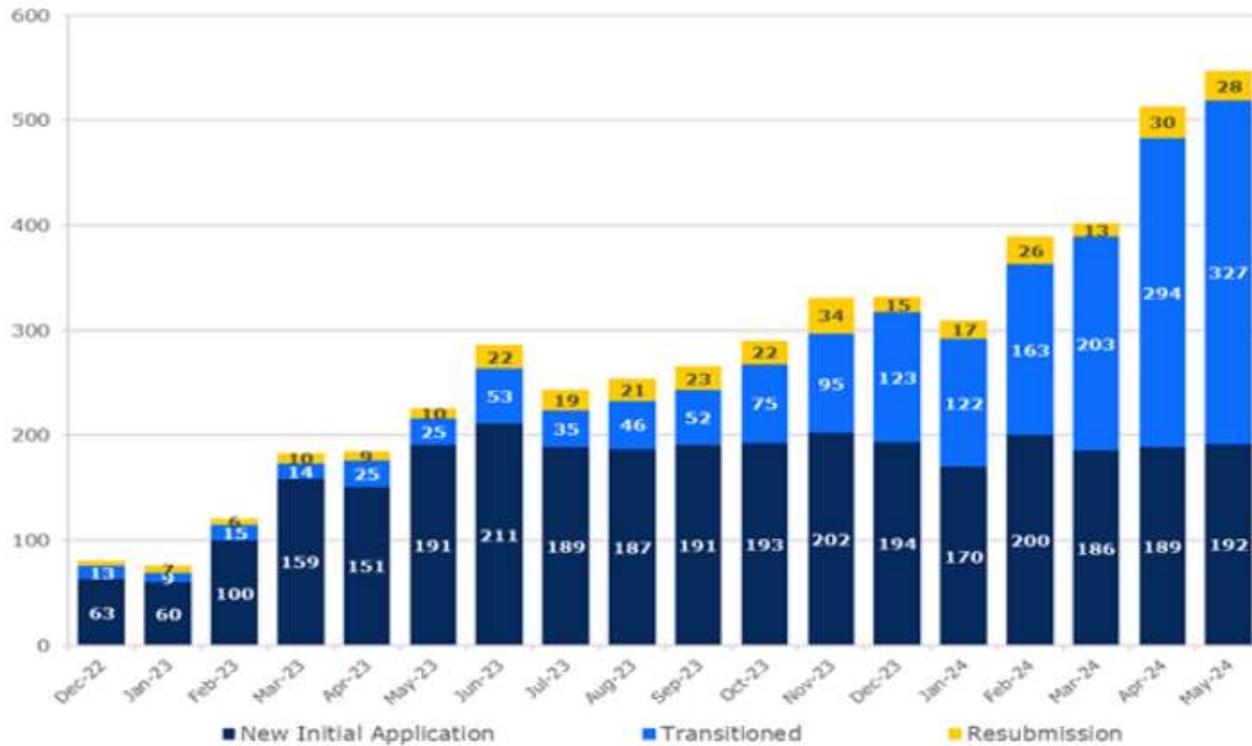
**ansm**

Au 31 Mai 2024

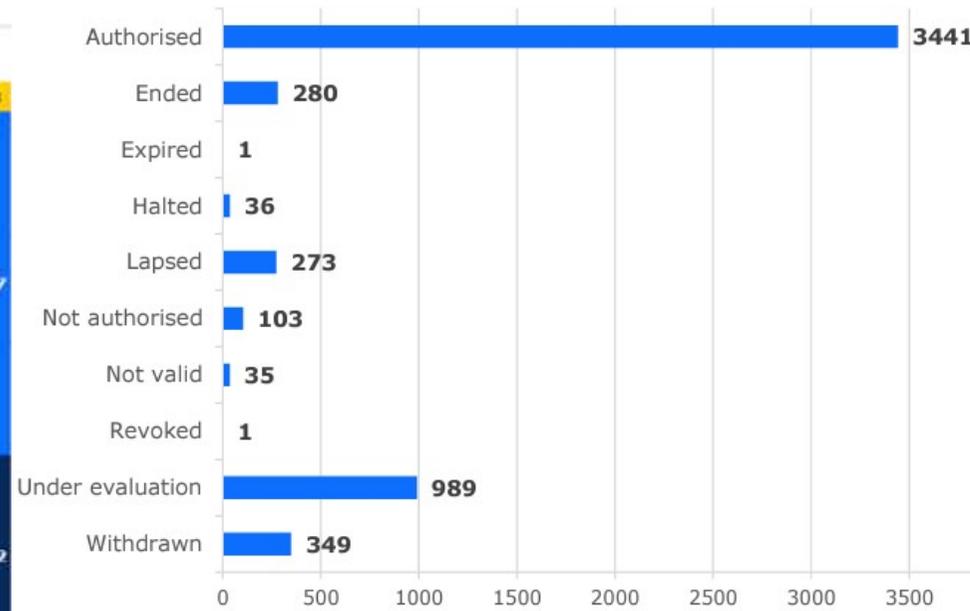
# AEC déposés dans CTIS et répartition par statut

**5508** soumissions d'AEC dont  
**3415** AEC  
Et **1739** EC de transitions et **354** re soumissions

Monthly submissions of initial clinical trial applications



Clinical trials per applicable statuses



Au 31 Mai 2024

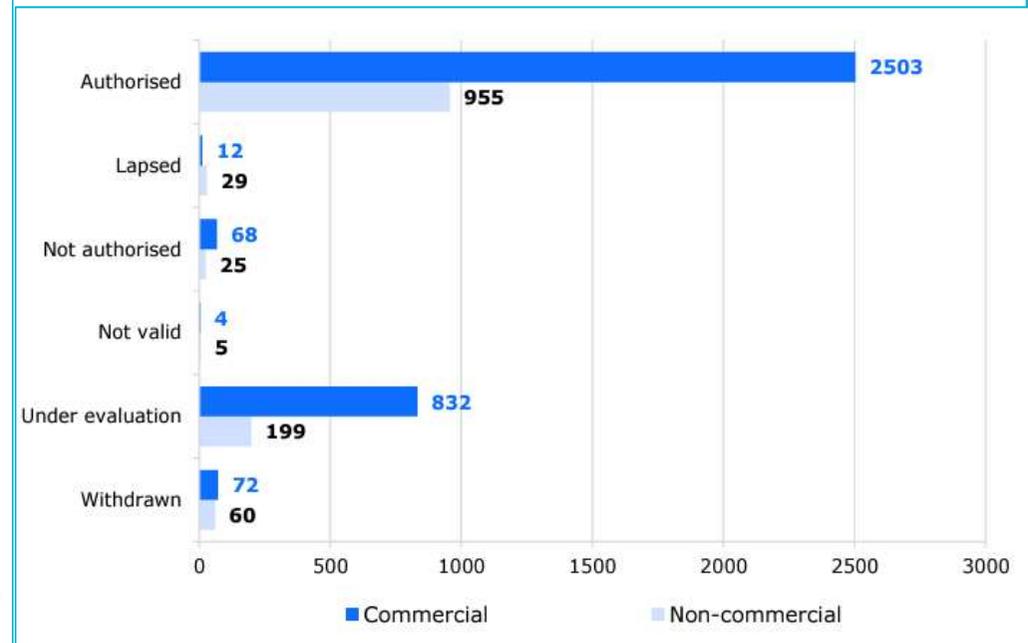
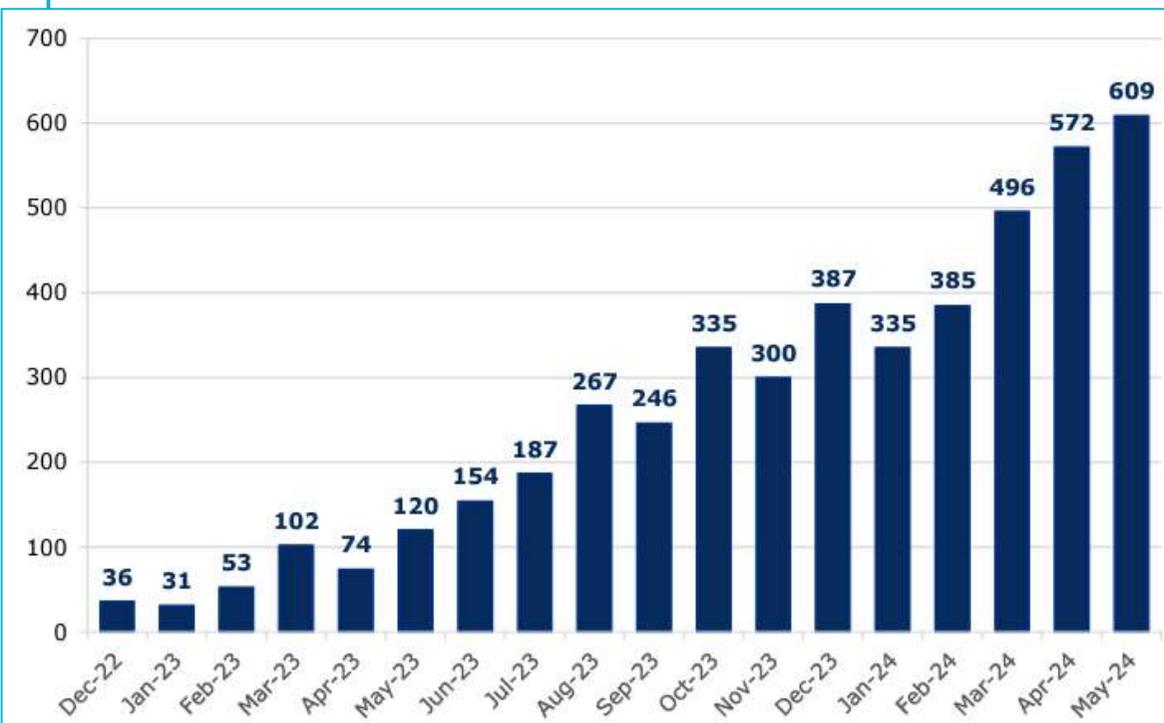
## Cartographie des nouvelles demandes initiales (AEC) soumises depuis le 31 Janvier 2022 [participation des EM]

Member State	Multinational Trials		Mono-national Trials	Total number of Initial CTAs
	MSC	Of which as RMS		
Austria	238	40	28	266
Belgium	478	88	164	642
Bulgaria	246	2	15	261
Croatia	72	0	0	72
Cyprus	3	0	1	4
Czechia	368	75	30	398
Denmark	266	78	189	455
Estonia	48	4	5	53
Finland	105	30	27	132
France	859	142	335	1194
Germany	861	268	247	1108
Greece	233	2	11	244
Hungary	353	18	17	370
Iceland	6	0	1	7
Ireland	87	6	13	100
Italy	828	97	98	926
Latvia	45	5	4	49
Lithuania	60	9	3	63
Luxembourg	2	0	1	3
Netherlands	417	93	263	680
Norway	120	20	39	159
Poland	679	73	58	737
Portugal	178	9	48	226
Romania	199	9	22	221
Slovakia	131	14	2	133
Slovenia	23	2	2	25
Spain	1081	311	249	1330
Sweden	211	47	77	288

2<sup>ème</sup> position de la France pour le nb total d'AEC soumis  
 1<sup>ère</sup> position de la France pour le nb de monoNAT  
 3<sup>ème</sup> position de la France pour le nb de EMR

Au 31 Mai 2024

## MSA déposées dans CTIS et répartition par statut



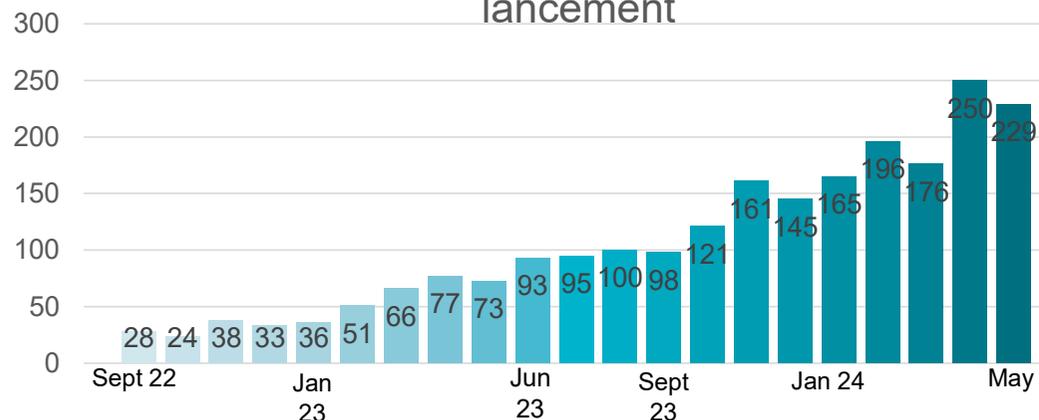


**Au niveau France**  
**du 31.01.2022 au 31.05.2024**

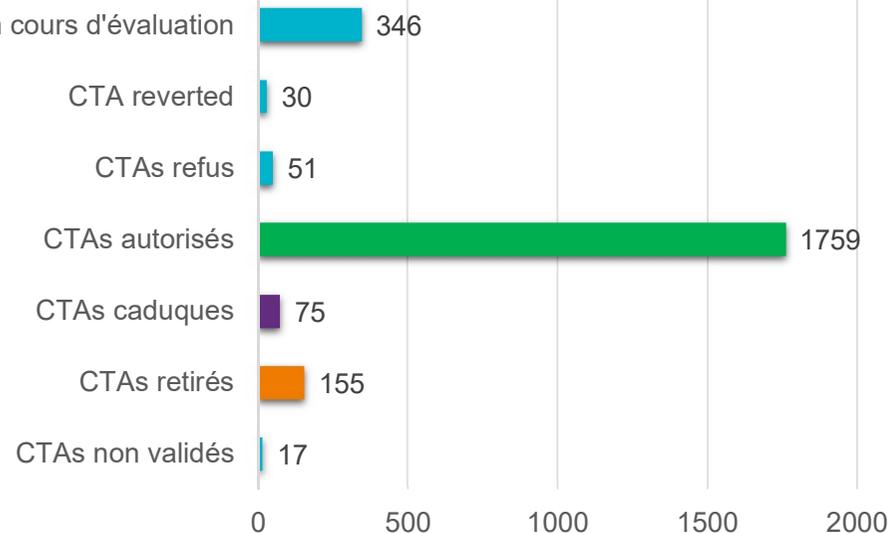
Au 31 Mai 2024

## 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
	47	203	96

**2448 CTAs (AEC)<sup>1</sup> au total**  
dont **1810 avec décision**  
et **346<sup>1</sup> en cours d'évaluation**

<sup>1</sup> incluant les dossiers « IMPD Q only »

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.

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

# Feuille de route 2024

# Feuille de route 2024

- Introduction
- Poursuite de la mise en œuvre du nouveau règlement des essais cliniques
  - Phase de transition
  - Communication
  - Publication Parties IV et VII Avis aux promoteurs
- Essais cliniques décentralisés
  - Webinaire
  - Phase pilote
- Processus Fast-Track
- Essais cliniques mixtes



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Essais Cliniques Complexes

Umbrella, Basket et Plareforme

27 Juin 2024

# Généralités

# Les essais cliniques complexes

## Objectif des essais complexes

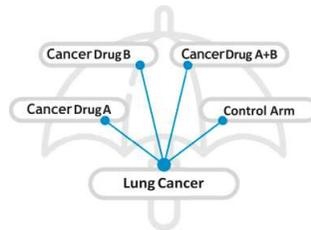
- ❖ Une approche dynamique dans la conduite des essais cliniques : Accélérer la recherche et optimisation des ressources.
- ❖ Optimisation des ressources opérationnelles : Mise en œuvre de **plusieurs essais cliniques simultanés**
- ❖ **Médecine personnalisée et une approche centrée sur le patient**

## Quelles composantes d'un essai complexe

**Master Protocol** : Design d'étude clinique qui définit un ensemble de règles communes, définies en amont, et qui sont appliquées à des **multiple sous-protocoles** répondant tous à la même hypothèse globale.

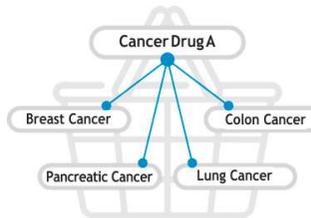
- ❖ **Sous-protocoles** : Segment spécifiques d'un master protocol qui portent sur une question de recherche particulière – Chaque SP a ses propres critères d'inclusion, objectifs...
- ❖ **Adaptabilité** : Changements dynamiques à la conduite de l'essai (fermeture/ouverture de sous-protocoles, réattribution des patients, analyses intérimaires...).

# Les différents types d'ECC



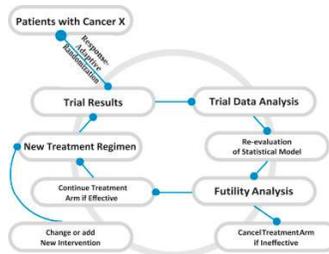
## Umbrella

Essai permettant l'évaluation de plusieurs traitements expérimentaux sur des patients regroupés en fonction d'un diagnostic clinique commun



## Basket

Essai permettant l'évaluation d'un médicament sur plusieurs patients regroupés en fonction de caractéristiques moléculaires ou génétiques

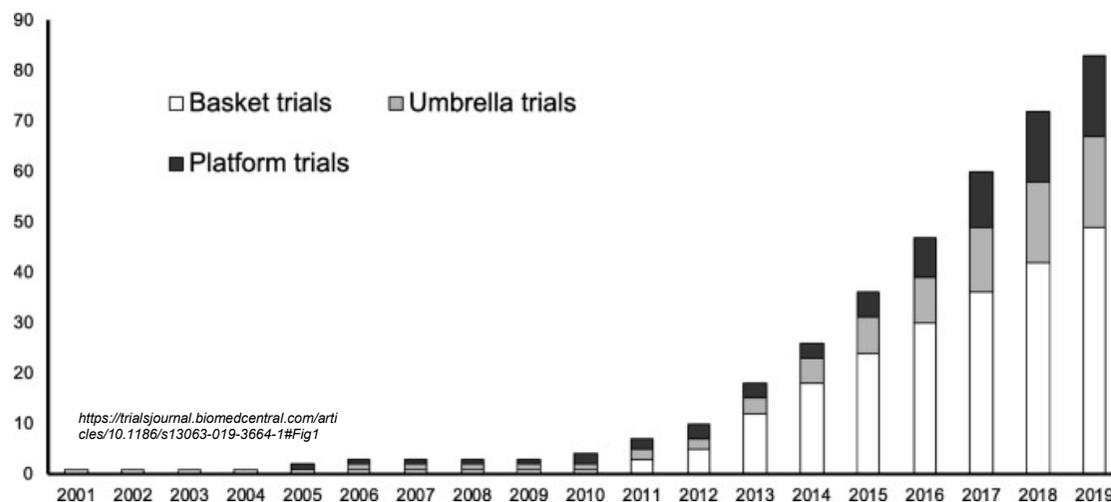


## Platform

Structure évolutive permettant la conduite de multiples études évaluant plusieurs traitements expérimentaux ou plusieurs indication, tout en permettant l'intégration de nouvelles composantes au fil du temps.

# Evolution des ECC

**Number of Master Protocols over Time:  
Basket Trials, Umbrella Trials, and Platform Trials**



- ❖ Accélérer la recherche dans des aires thérapeutiques difficiles.
- ❖ Guidelines FDA et EMA
- ❖ Des meilleures technologies (médecine de précision, outils numériques, statistiques...)
- ❖ Amélioration de la collaboration : Guichet Innovation Orientation de l'ANSM



# Conduite des ECC

# Méthodologie des ECC

## Design :

- Définir la méthodologie de l'étude en amont, respect des principes méthodologiques habituels.
- La réalisation de l'ECC doit être faite dans le cadre d'une hypothèse globale, toute modification déviant de celle-ci ne sera pas acceptée

## Comparabilité du contrôle :

- Garder la contemporanéité du bras contrôle et le risque de la multiplicité des comparaisons.

## Longue durée de vie :

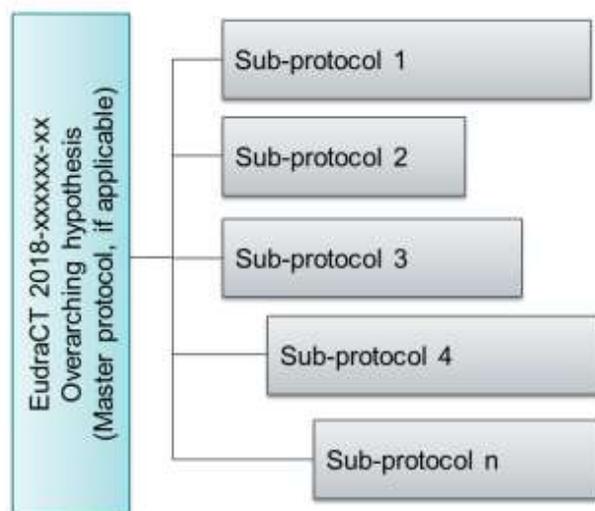
- Contrôle du changement du SoC et transparence pour chaque fin de sous-protocole.

## Adaptabilité :

Gestion des multiples sous-protocoles difficile due aux restrictions du nombre d'MSA posées par CTIS

# Soumission CTA d'un EEC

Un seul EC



S'il y a un groupe comparateur en un seul EC seulement

Chaque sous-groupe est un EC



# Elaborer une doctrine ECC

Ajout d'un nouveau bras :

- ❖ Par soumission d'un nouveau essai clinique
- ❖ Par amendement a un master protocole existant

## Délais réglementaires

MSA	EC
50 jours (+31 si RFI)	60 jours (+31 si RFI)

Enjeux dans l'évaluation d'ECC

- ❖ Evaluation de plusieurs indications différentes dans le cadre d'une MSA difficile
- ❖ Gold standard diffère entre la conception initiale de l'essai et le jour de la soumission
- ❖ Des temps d'évaluation réglementaire strictes
- ❖ Dysharmonie entre états membres pour les ECC multinationaux

Proposition: Préférer un dépôt de demande initiale avec un master protocol avec des sous-études plutôt que le dépôt d'MSA pour inclure les différentes parties

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'intérêt : 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.



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Vigilance des essais cliniques médicaments

**Fin période de transition**  
**Directive → REC**

**GT Essais cliniques – 27 juin 2024**

**Muriel Echemann référente Vigilance Essais  
Cliniques – Direction de la Surveillance**



## - Contexte

## - Modalités déclarations de vigilance au 31 janvier 2025

1. SUSARs
2. ASR
3. Notifications de sécurité

**Règlement européen (UE) n°536/2014 :  
acte juridique général et obligatoire**

**31  
janvier  
2025**

- ◆ **Concerne les recherches interventionnelles nationales et multinationales portant sur les médicaments**
- ◆ **Portail unique européen de soumission des demandes/échanges/transparence (CTIS)**
- ◆ **Le règlement s'impose à tous** : Etats membres (EM), autorités compétentes, CPP, promoteurs
- ◆ **Abroge la directive n°2001/20/CE**
- ◆ **Période transitoire** : 1 an pour les demandes d'autorisation et 3 ans pour les essais en cours

## Vigilance EC: Dispositions REC

- ◆ Soumission centralisée des ASR (CTIS) et SUSARs (EUDRAVIGILANCE)
- ◆ Coopération des EM pour évaluation données de safety : échanges dans CTIS y compris avec promoteurs
  - ▶ **surveiller notifications (RFI)**
- ◆ médicaments auxiliaires (MA)
  - autorisés ▶ Pharmacovigilance (post AMM)
  - Non autorisés ▶ Vigilance EC sauf si interaction avec le médicament testé
- ◆ Les comités d'éthique ne sont plus destinataires des données de vigilance



**En pratique, modifications des protocoles avec mise en conformité / vigilance REC lors de la soumission de la 1ère MSA**



**Déclarations de vigilance essais  
médicaments autorisés –  
Règlement EU N°536/2014**

## 1. Déclaration des SUSARs

- ◆ Depuis le 22 mai 2023, arrêt de la double déclaration à l'Ansm des SUSARs des essais cliniques autorisés sous la loi « Jardé »
  - ▶ **déclaration uniquement dans Eudravigilance**
- ◆ Sauf pour les essais cliniques menés en France chez des volontaires sains, dispositions inchangées en FR avec notifications :
  - ▶ à Eudravigilance
  - ▶ et à l'Ansm par mail (BAL [declarationsusars@ansm.sante.fr](mailto:declarationsusars@ansm.sante.fr)) : SUSARs, Evts IG et EIG attendus survenus au cours des essais menés en France

## 2. Déclaration des ASR

- ◆ **Dépôt des ASR dans CTIS** : Module 18
- ◆ **Fréquence annuelle** ( $\leq 60j$  après la DLP)
- ◆ **Pour les essais en cours de transition**, dépôt de l'ASR dans CTIS dès qu'au moins un EC est autorisé sous REC, dans ce cas, **possibilité d'extension du délai de soumission à 120j après la DLP (+ 60j)**  
cf Prochaine version Q&A section 7 Safety issues Eudralex :  
[https://health.ec.europa.eu/latest-updates/updated-document-questions-answers-clinical-trials-regulation-eu-no-5362014-2023-09-29\\_en](https://health.ec.europa.eu/latest-updates/updated-document-questions-answers-clinical-trials-regulation-eu-no-5362014-2023-09-29_en)
- ◆ **Si ASR concerne 1 EC non transitionné au 31 janvier 2025**, déclaration dans la démarche simplifiées RAS Ansm <https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/soumission-du-ras-ec-med>

### 3. Notifications de suivi , signal potentiel

#### ◆ Modalités de soumission dans CTIS

[https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/ctis-structured-data-form-notifications\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/ctis-structured-data-form-notifications_en.xlsx)

- ▶ Unexpected event (UE)
- ▶ Urgent safety measure (USM)
- ▶ Temporary halt
- ▶ Early termination
- ▶ Serious breaches...

#### ◆ Double déclaration possible

Exemple Mesure urgente avec arrêt temporaire

## Liens utiles

- ◆ **Draft Q&A Règlement EU Safety** : Section 7 (questions 7.1 à 7.50)  
[https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014\\_ga\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/regulation5362014_ga_en.pdf)
- ▶ **Q&A de la Commission** européenne « Guidance for the Transition of clinical trials from the Clinical Trials Directive to the Clinical Trial Regulation »  
[https://health.ec.europa.eu/document/download/10c83e6b-2587-420d-9204-d49c2f75f476\\_en?filename=transition\\_ct\\_dir-reg\\_guidance\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/document/download/10c83e6b-2587-420d-9204-d49c2f75f476_en?filename=transition_ct_dir-reg_guidance_en.pdf)
- ◆ **Guidances CTCG « Transitional trials »**  
<https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group/clinical-trials-coordination-group.html>
- ◆ **Clinical Trials Information System (CTIS) pour promoteurs**
  - ▶ **Manuel utilisateur** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook_en.pdf)
  - ▶ **Différents modules** : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>
    - ▶ Module 5 : déclaration arrêt/reprise, MUS, unexpected event, serious breaches, inspections
    - ▶ Module 18 : soumission ASR, réponses RFI
    - ▶ Module 23 : Essais de transition
- ◆ **webinaire Ansm du 3 juin EC de transition Évènement - 3e webinaire règlement européen des essais cliniques médicaments - ANSM (sante.fr)**

### Avertissement

- Lien d'intérêt : 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.

## Bilan DS RAS essais cliniques médicaments « Jardé »

Depuis le 22 mai 2023,

- ◆ Mise en place de la démarche Simplifiée pour la déclaration des Rapports Annuels de Sécurité Essais cliniques médicaments  
<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/soumission-du-ras-ec-med>
- ◆ Période du 22/05 au 7 mars 2024 (9 mois) : 1866 dossiers déposés
- ◆ A noter : quelques dossiers concernant des essais non médicaments et certains champs non renseignés

## Modifications du formulaire DS RAS

### ◆ **Novembre 2023**

- ▶ Version anglaise du formulaire
- ▶ Champs rendus obligatoires pour la soumission
  - "Date dépôt"
  - "Version du RAS"
  - "Nom de code de la Substance Active" et "DCI" : remplir les 2 champs avec possibilité de mettre "NA" dans l'un ou l'autre (pas les 2)

### ◆ **Décembre 2023: Champ « nouveau signal de sécurité pendant la période»**

- ▶ Si « oui », choisissez l'une des 3 propositions suivantes :
  1. le signal a été déclaré comme fait nouveau avec ou sans MUS
  2. Le signal est en cours d'investigation
  3. Le signal est clos pdt la période
- ▶ Si « oui », remplir le champ précisez la nature (champ obligatoire)

### ◆ **Janvier 2024 : Champ « Modification du B/R » Si oui, précisez**

The logo for the Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). It features the lowercase letters 'ansm' in a 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

Date prochaine réunion et conclusion



MERCI