

CRO als coördinator VGO proces & CTR indiening door CRO/Farmaceut

Lisa Heckenmuller, Manager Clinical Operations (PPD/ThermoFisher)

17 januari 2023



Harmonisatie

Vereenvoudigen
van onderzoek

Versnellen van
onderzoek



**Zichtbaarheid van Nederland
in Europa vergroten**



VGO proces

Samenvatting VGO

1Dec2020: Launch datum

1Nov 2021: officiële start datum

Onderdeel van nieuwe procedure lokale haalbaarheid



VGO/lokale processen kunnen vertragende factor zijn voor EU CTR indiening/studiestart

VGO

- Tijdslijnen erg verschillend (eigen procedures)
- Eigen Ziekenhuis procedures
 - ICF
 - Wetenschapscommissies etc.
- Uitdaging om deel II in te vullen: (draft) manuals etc vaak nog niet beschikbaar

Lokale procedures/RvB:

- Parallele procedure zou gewenst zijn → nog steeds vertraging in tijdslijnen
- Green light checklist: alleen check en niet een review
- Wetenschapscommissies

Doel harmonisatie, versnelling, vereenvoudiging

- NL/Europa minder interessant vanwege verschillende/ingewikkelde indieningsprocedures van de lidstaten
- Geen VGO → geen indiening via CTIS



VGO proces

Leerpunten/Tips en Tricks

- Werkbelasting personeel: schema (schedule of events) uit protocol erin plakken of niet invullen (*niet van toepassing tenzij op verzoek*)
- Tip voor farmaceuten: Sponsor template creëren voor vergelijkbare studies
- CRO maar ook sponsor zelf moet onderdelen uitvragen bij sponsor/hoofdkantoor
- Uitdaging CRO: Review door CTM/sponsor kost vaak tijd (3/4 dagen)
 - VGO invullen kost tijd

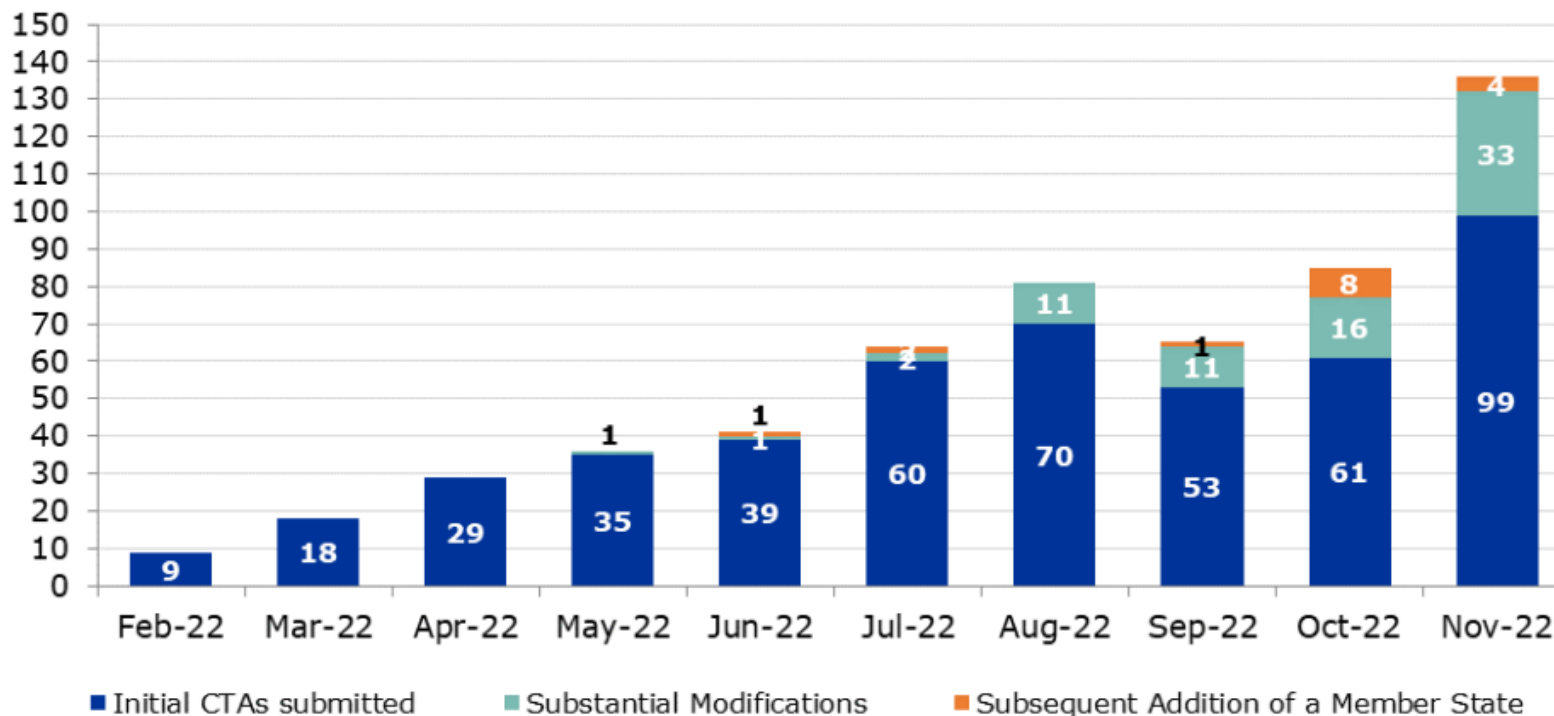


- Nieuw VGO document en voorblad verwacht begin 2023
- Update bijlagen (deel B) verwacht mid 2023



CTR indiening

CTAs submitted in CTIS per month



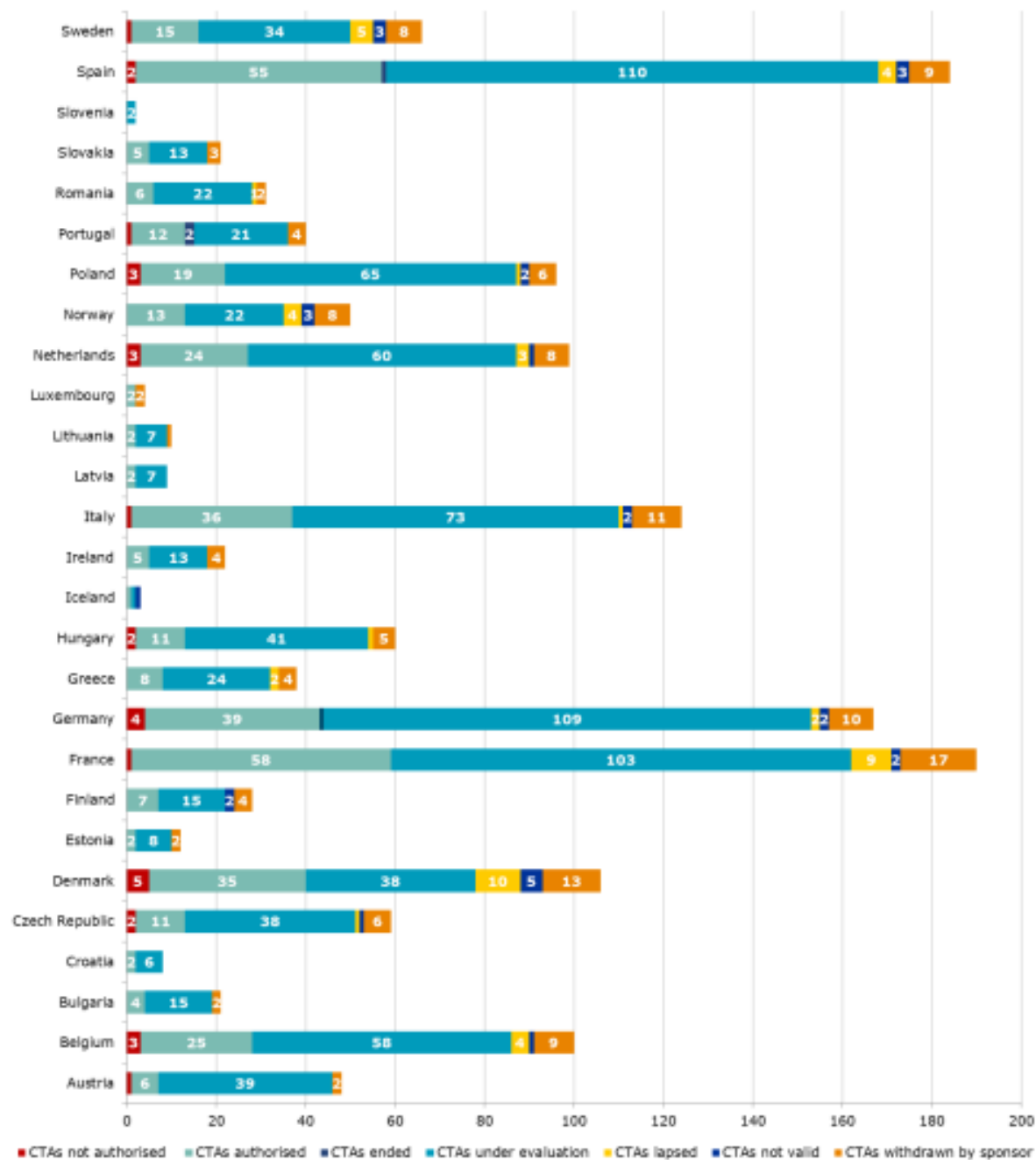
Overall, 564 clinical trial applications have been submitted in CTIS since the launch of the system on 31 January 2022, of which 473 are initial clinical trial applications, 75 are substantial modification applications and 16 are applications for the addition of a new Member State Concerned.

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



CTR indiening

Member States Concerned



CTR indiening

PPD (Dec2022):

- **12 initial applications** submitted via CTIS
 - 2 studies submitted have received conditional approval
- **1st substantial modification** submission via CTIS
- **1st transition** from CTD to CTR
- **13 countries** included in submissions: Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Netherlands, Poland, Spain, and Sweden

Deel I

- Samengesteld door Regulatory Affairs Lead
- NL support:
 - Cover letter
 - Protocol synopsis/summary vertaling
 - Factuur informatie
 - Andere vertalingen, zodra nodig

Deel II

- Samengesteld door indieningsspecialist (CAS)
- Aangeleverde documenten
 - Master ICF template
 - EU-CTR templates volgens studie vereisten
 - Liability & patiënten verzekering certificaten

CTR indiening – voorbeeld PPD

- Recruitment arrangements
- **Financial arrangements**
- **Data protection statement**
- Use of biological samples
- **Site suitability form/VGO**

- PPD NL geen toegang tot CTIS
 - CAS stelt indieningspakket samen → interne lokale check
- Regulatory Liaison zet documenten (van alle EU landen) in CTIS

CTR indiening

Trends in RFIs:

Inconsistenties **tussen** MS

- Niet alle MS houden zich aan de vereisten van de Regulation → land specifieke vragen
 - Bv. Sub-I CVs, getekend CV, GCP certificaten, DOI van Sub-I, CRFs etc.
 - Naamgeving (vaak verzoek om het volgens de Clinical Trial Coordination Group naamgeving – alleen aanbeveling)
 - Verschillen tussen MS over inhoudt deel II
 - Groot verschil mbt eisen voor vertaling → uitdaging qua coördinatie
- MS verzoek voor extra patiënten materialen
 - Patientenkaartjes
 - Local language

Inconsistenties **binnen** MS

- Verschillende verzoeken mbt documenten, bv data protection statement
- Tegenstrijdige vragen van verschillende ECs
 - teveel ruimte voor verschillende interpretaties



December 2022

The rules governing medicinal products in the European Union
VOLUME 10 - Guidance documents applying to clinical trials

CLINICAL TRIALS REGULATION (EU) NO 536/2014

QUESTIONS & ANSWERS

VERSION 6.3

CTR indiening

Annex II: Language requirements for part I documents

EU Member State	Cover letter	Protocol	Protocol synopsis	Patient facing documents as part of the protocol (submitted with the protocol)	Investigators brochure	GMP compliance	IMPD	AMPD	Scientific advice and PIP	Labelling	EN labelling is acceptable for an IMP that is only administered by the physician (or qualified health personnel) and not handed to the patient	Fields of the application form
Ireland	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	Yes	EN
Italy	EN or IT	EN	EN and IT	EN and IT	EN	EN	EN	EN	EN	EN and IT	Yes**	EN
Latvia	EN or LV	EN or LV	EN or LV	EN or LV	EN	EN	EN	EN	EN or LV	LV	Yes	EN or LV
Lichtenstein												
Lithuania	EN or LT	EN or LT	LT	EN and LT	EN or LT	EN or LT	EN or LT	EN or LT	EN or LT	LT	Yes	EN or LT
Luxembourg	EN or FR or DE or LU	EN or FR or DE or LU	EN or FR	EN and FR or DE or LU	EN	EN	EN	EN	EN	At least 2 of the national languages		EN
The Netherlands	EN or NL	EN or NL	EN and NL	EN or NL	EN or NL	EN or NL	EN or NL	EN or NL	EN or NL	NL	Yes	EN or NL

79. Patient facing documents that are linked to the **endpoints** of the clinical trial shall be provided together with the protocol in part I of the clinical trial application, in line with Annex I of the CTR (section D14 and D17I). These documents will be assessed during the part I assessment. See also Q1.5.
80. Patient facing documents will need to be submitted in line with Annex II of this document (i.e., for several Member States patient facing documents should be provided to the CT participants in a language understandable for the CT participants). Sponsors are responsible for ensuring the quality of the texts to be provided to the participants.
81. **There is currently no legal basis in the CTR to request the submission of all patient facing documents in the part II documentation package and/or to require their translation.**

CTR indiening

Ervaringen

- OMS uitdagingen
- Harde deadline uitdagend – gelijk op EU niveau → ook voor ziekenhuizen die documenten moeten aanleveren
- Redaction proces
- Naamgeving
- Uitdagende RFI tijdslijnen
 - Veel lokale Eisen (RFIs zijn vaak in landstaal)
 - Vragenronde: verschillend per land (kan maand spreiding tussen zitten) → lastig qua tijdsplanning
- technische problemen met CTIS

Ervaringen transitietrials:

- Veel inhoudelijke vragen over eerder goedgekeurde documenten
- Proof of payment vereist



11.3 Question: At what point in time should the regulatory framework of a clinical trial switch from the Clinical Trials Directive to the Clinical Trials Regulation?

466. **Answer:** The possibility to switch the regulatory framework under which a clinical trial is conducted from the Directive to the Regulation is **open from the day of the entry into application of the Regulation (31/1/2022) till the end of the 3-year transitional period (i.e. until 30/1/2025)**, without the need to discontinue a clinical trial or put a trial on hold. Sponsors should however take into account the time necessary for completion of the authorisation procedure under Chapter 2 of the Clinical Trials Regulation and submit the application early enough before the end of the transitional period.

CTR indiening

2 Weekends - RFI received after Weds		
Day 0	Fri 18Nov	RFI received/CAS to translate/RAL inform Sponsor/ Set the action plan how to address RFI
Day 1	Sat 19Nov	Weekend
Day 2	Sun 20Nov	Weekend
Day 3	Mon 21Nov	CAS to share ICFs and provide the drafted response document.
Day 4	Tue 22Nov	Sponsor to review the drafted response/CAS to redact the documents
Day 5	Wed 23Nov	Sponsor review (3 days) / translation
Day 6	Thu 24Nov	Sponsor review (3 days) / translation
Day 7	Fri 25Nov	Sponsor review (3 days) / translation
Day 8	Sat 26Nov	Weekend
Day 9	Sun 27Nov	Weekend
Day 10	Mon 28Nov	CAS uploading
Day 11	Tue 29Nov	RL QC and loading
Day 12	Wed 30Nov	Sponsor review/greenlight or potential revision RL push the submission bottom

“Als CAS heb je dus eigenlijk maar 1-2 dagen om alle documenten aan te passen. Als er nu nog opmerkingen komen van de sponsor, is er eigenlijk geen tijd meer om dit aan te passen. Dus uitdagend is het zeker.”

1 Weekend - RFI received Mon-Weds		
Day 1	Mon	RFI received/CAS to translate/RAL inform Sponsor/ Set the action plan how to address RFI
Day 2	Tue	CAS to share ICF updates & drafted responses
Day 3	Wed	CAS to share ICF updates & drafted responses
Day 4	Thu	sponsor review/greenlight or potential revision RL push the submission bottom
Day 5	Fri	Sponsor review (3 days) / translation
Day 6	Sat	Weekend
Day 7	Sun	Weekend
Day 8	Mon	sponsor review (3 days) / translation
Day 9	Tue	sponsor review (3 days) / translation
Day 10	Wed	CAS uploading
Day 11	Thu	RL QC and loading
Day 12	Fri	sponsor review/greenlight or potential revision RL push the submission bottom

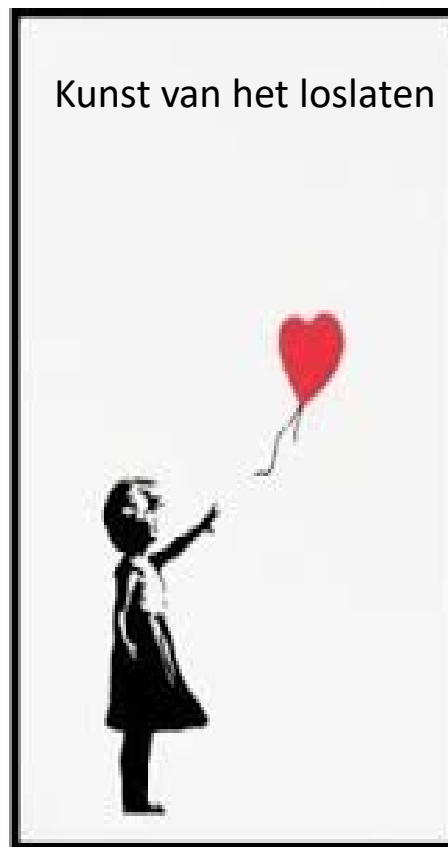
CTR indiening - Samevatting



We doen het samen



Flexibiliteit



Thank you!