
Le Règlement européen et la gestion des « Serious Breaches »

Dr Delphine VUILLIER-LE GOFF

Institut Gustave ROUSSY



Le Règlement Européen et la gestion des *Serious Breaches*

Delphine VUILLIER-LE GOFF – Bureau Qualité, DRC



Cadre réglementaire

Cadre réglementaire de la recherche clinique



- N° EU CTIS
- Avis CPP
- Autorisation ANSM
- Note d'information et consentement écrit
- Assurance
- MR001 / CNIL
- **Serious Breaches**

- N° ID-RCB / CIV-ID
- Avis CPP
- Autorisation ANSM
- Note d'information et consentement écrit
- Assurance
- MR001 / CNIL

- N° ID-RCB
- Avis CPP
- Autorisation ANSM
- Note d'information et consentement écrit
- Assurance
- MR001 / CNIL

- N° ID-RCB
- Avis CPP
- Notification ANSM
- Note d'information et consentement écrit
- Assurance
- MR001 / CNIL

- N° ID-RCB
- Avis CPP
- Notification ANSM
- Note d'information et droit d'opposition
- Pas d'assurance
- MR003 / CNIL



Les *Serious Breaches* en pratique

Qu'est-ce qu'une *Serious Breach* ?



Article 52
Reg (UE) N°536/2014

Serious Breach = « Violation grave »

Il s'agit d'une violation du **présent règlement** ou de la **version du protocole applicable** au moment où la violation est commise & susceptible de porter atteinte dans une large mesure à la **sécurité** et aux **droits** d'un **participant** ou à la **fiabilité** et à la **robustesse** des **données** obtenues lors de l'essai clinique.

Le promoteur informe les États membres concernés de la violation grave par le biais du portail de l'Union sans retard indu, et au plus tard dans les **sept jours** après en avoir eu connaissance.

Comment sont-elles définies ?



- ▶ Les *Serious Breaches* sont définies par **chaque promoteur**
- ▶ Elles sont indiquées dans le **protocole** de l'étude ou équivalent
- ▶ Elles peuvent être détectées à tout moment au cours de l'étude
- ▶ Une guideline pour aider les promoteurs a été publiée par l'EMA :



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 January 2017
EMA/430909/2016

Guideline for the notification of serious breaches of
Regulation (EU) No 536/2014 or the clinical trial protocol

- ▶ Pour les **essais GR promoteur** : Une **procédure** et une liste des *Serious Breaches* annexée (*non-exhaustive*) sont disponibles sur la GED.

Qui les détecte ?

Investigateur
ou un membre
de son équipe

Co-promoteur
(études
internationales)

**Lors d'audits /
inspections**

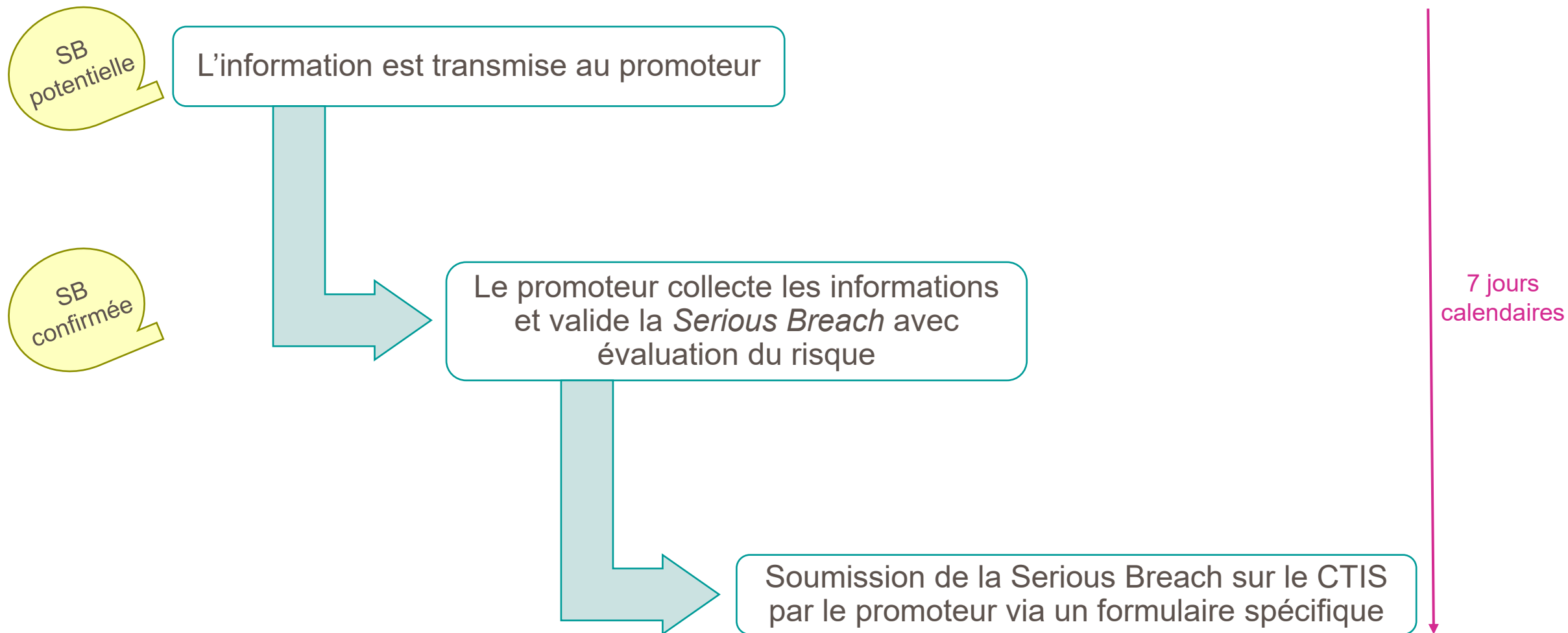


ARC promoteur
(visites monitoring ou
remote monitoring)

Prestataire de services, CRO

**Autre membre de
l'équipe du promoteur**
(CDP, ARC, CAR, UFPV,
STAT...)


Que déclare-t-on et à qui ?



Une *Serious Breach* affectant le rapport bénéfice/risque peut nécessiter, en plus de la notification CTIS, des notifications complémentaires (événement inattendu, mesures urgentes de sécurité, EIGI).

Le formulaire de déclaration des *Serious Breaches*

A. GENERAL INFORMATION		
A.1	Status of the investigation of the serious breach	Concluded <input type="checkbox"/> Ongoing <input type="checkbox"/> Estimated date of next follow up (if known):
A.2	Clinical trial title	
A.3	Type of clinical trial	Commercial <input type="checkbox"/> Non-commercial <input type="checkbox"/>
A.4	Inclusion of the clinical trial in a regulatory procedure (marketing authorization / variation)	Please specify if the clinical trial is part of a marketing authorization or variation application or if it is planned to be included in such an application. If included in a regulatory procedure, please specify the product and procedure number.
A.5	Are other clinical trials impacted by the same serious breach?	No <input type="checkbox"/> Not Known <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> If Yes, please specify the EU CTR number: (The reporter is requested to indicate in this section if they are aware of other clinical trial(s), registered in CTIS, impacted by the same serious breach)
A.6	Details of the site where the serious breach occurred	Please fill in in CTIS also the contact details of the site (tel., email)
A.7	MS most affected by the serious breach	Please indicate the MS most affected by the serious breach. According to the decision tree described in section 4, if the clinical trial is authorised in one MS only, that MS is the most affected; otherwise, it is identified answering the questions below. Please include the name of this MS in the title of the serious breach report. Does the serious breach affect only one MS? Yes <input type="checkbox"/> If Yes, please indicate the AMS. No <input type="checkbox"/> If No, please indicate the AMSs and answer to the next question. Did the serious breach occur in a specific MS (i.e. if it occurred in a laboratory, in an interactive response technology (IRT) provider etc.)? Yes <input type="checkbox"/> If Yes, please indicate the MS. No <input type="checkbox"/> If No, please answer the following question. Is there a MS with a larger number of trial participants (i.e. the MSC with the largest number of actually enrolled subjects or, in case no participants has been enrolled yet, the MSC with the largest number of proposed participants) Yes <input type="checkbox"/> If Yes, please indicate that MS and the number of trial



SERIOUS BREACH REPORT FORM

Study information

Acronym and title of the study	
EU clinical trial number (EudraCT/CTIS)	
CSET number	
Name of principal investigator	

Serious breach notification information

Date of awareness	
Name, Last name, function and organism of the notifier	
Date of notification to the sponsor	

Submission of serious breach (via CTIS)

Name, last name, function	
Date	
Signature	

DRC-M02-FE-019
V1.0 - 24-08-2022

Page 1 sur 3

*Page de garde du formulaire
pour les essais GR promoteur*



La gestion des *Serious Breaches* pour les études promues par Gustave Roussy

Mention des *Serious Breaches*



► Les *Serious breaches* et leurs circuits d'information (internes et externes) peuvent être définis dans :

l'ensemble des documents relatifs à l'étude :

Communication Plan
Project Management Plan
Monitoring Plan
Safety Plan
Data Management Plan
Data Validation Plan ...

les contrats :

de l'étude
avec les prestataires
de Co-Sponsorship Agreement, *le cas échéant*.

Autres documents de l'étude (ex protocole).



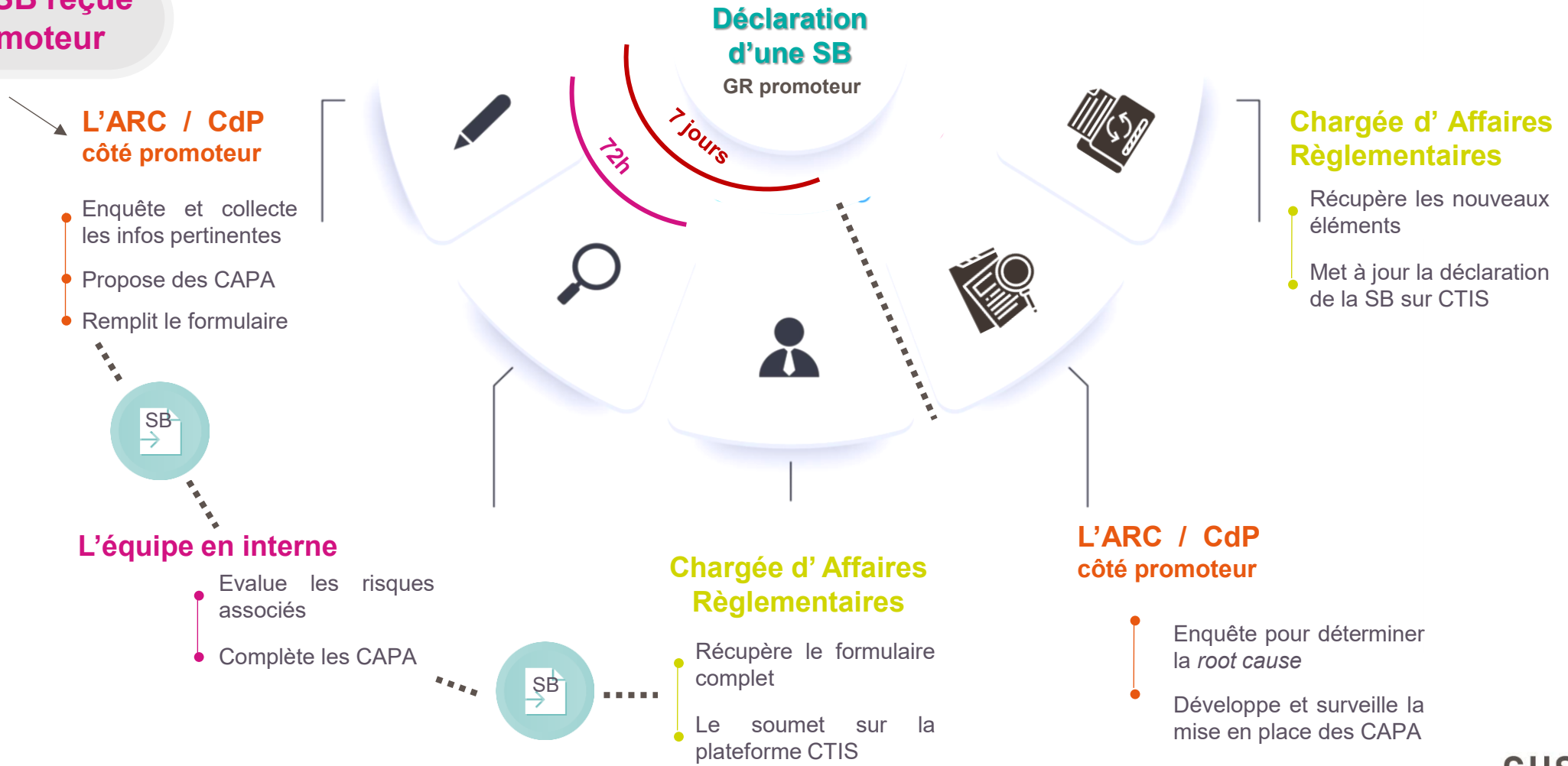
► Les *Serious Breaches* sont également définies dans les présentations de mise en place.



Circuit Interne Gustave Roussy des *Serious Breaches*



Une fois la SB reçue par le promoteur



N.B. : Le Directeur de la DRC et la DPO sont aussi informés de la déclaration d'une SB.

Communication (1/2)



► Cas des monitoring sur site :

Les *Serious Breaches* détectées lors du monitoring sont renseignées dans le [rapport de visite de monitoring & la lettre post-visite](#) adressée au PI du centre et à ses collaborateurs.

► Cas du *remote monitoring* ou autres activités opérationnelles (PV, audit, analyse des données etc.) :

Les *Serious Breaches* détectées sont documentées dans un [tableau de suivi global](#) des études.



Ce tableau liste toutes les déviations détectées lors des activités de monitoring sur site / à distance, opérations de traitement et analyse des données de l'étude. Il est revu régulièrement.

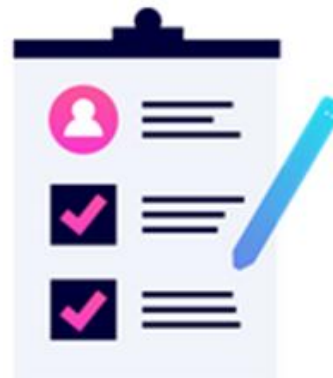


|| Les *Serious Breaches* & leurs CAPAs sont suivies (en terme qualitatif et quantitatif) dans le cadre de la certification ISO9001 (Réunions Q, tableau des indicateurs)

Communication (2/2)



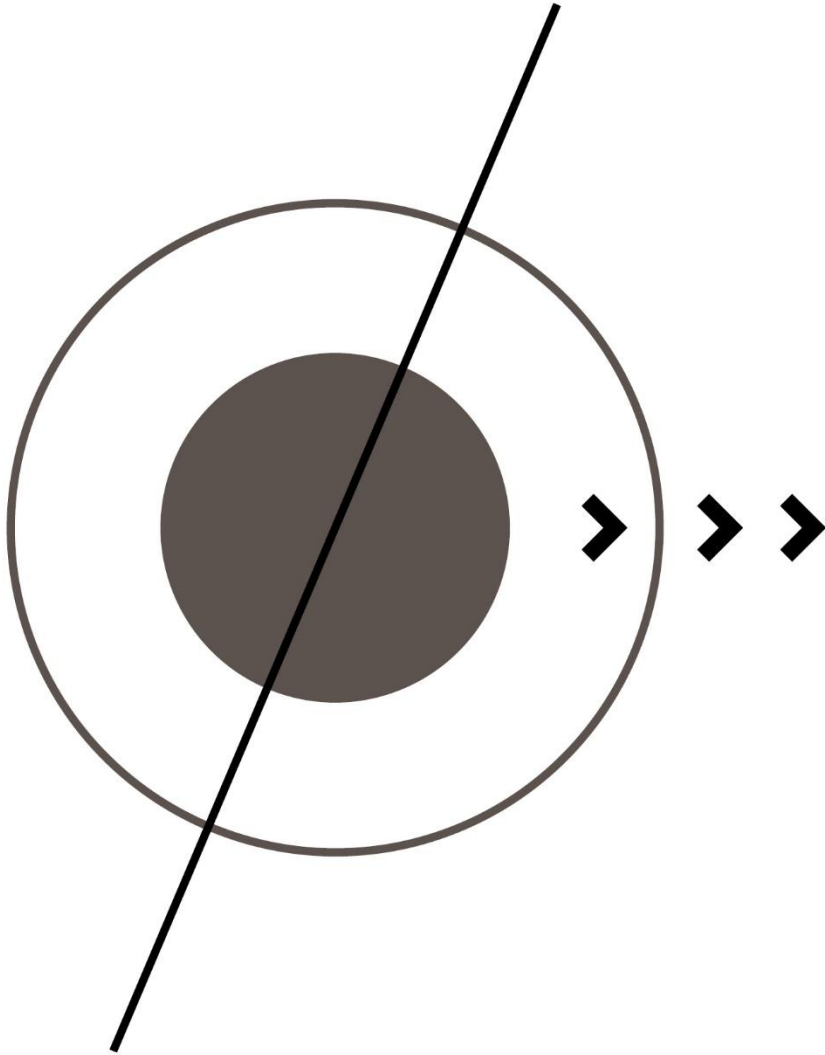
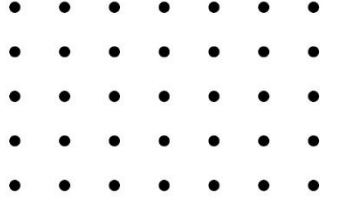
- ▶ Les Serious Breaches sont abordées systématiquement lors des **réunions de co-pilotage** des essais GR promoteur pour chaque étude.
- ▶ Elles sont également discutées avec l'équipe du promoteur lors de **revue des données pour évaluation**.
 - Evaluation de la prise en compte des données des patients concernés par une SB dans le cadre de **l'analyse statistique**
- ▶ Dans tous les cas, elles seront reportées dans le **rapport final de l'étude**.



Exemples de *Serious Breaches*



- ▶ Manquements relatifs à la pseudonymisation de 2 documents envoyés au promoteur contenant respectivement l'identité d'un patient et sa date de naissance
- ▶ Dans le cadre de l'étude XXX, relative à une signature antidatée du formulaire de consentement éclairé pour un patient inclus (consentement devant être obtenu afin de confirmer la poursuite du traitement malgré la progression de la maladie)
- ▶ Erreur de dispensation d'un produit pour essai clinique
- ▶ Déviation au protocole : schéma du protocole non respecté sur un acte de biopsie



**Merci pour votre attention.
Avez-vous des questions ?**