PUBLIÉ LE 26/05/2023

# Décision du 22/05/2023 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un médicament à usage humain

DÉCISIONS (MÉDICAMENTS) - ESSAIS CLINIQUES

**La directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;**

**Vu** le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, notamment son article 98 ;

**Vu** la communication de la Commission européenne 2011/C 172/01 intitulée « Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain (« CT-3 ») » ;

**Vu** l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 modifiée relative aux recherches impliquant la personne humaine, et notamment le IV de son article 8 ;

**Vu** le code de la santé publique, notamment les articles L. 1123-10, R. 1123-46 à R. 1123-49, R. 1123-51, R. 1123-53, R. 1123-59, R. 1123-60 et R. 1123-62 ;

**Décide :**

**Article 1** - Les informations de référence sur la sécurité mentionnées au 8° de l'article R. 1123-46 du code de la santé publique permettant au promoteur d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain de déterminer le caractère attendu d'un effet indésirable, figurent :

- soit dans une section de la brochure pour l'investigateur clairement définie à cet effet ;
- soit dans le résumé des caractéristiques du produit, dans le cas d'un médicament expérimental disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de l'Union européenne et utilisé conformément aux conditions définies par cette autorisation. Si le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne concernés, le promoteur choisit le résumé des caractéristiques du produit comprenant les informations les plus appropriées en terme de sécurité des personnes en tant qu'informations de référence sur la sécurité. Le courrier de demande ayant été fourni à l'occasion de la demande d'autorisation de recherche auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé précise si les informations de référence de sécurité pour l'essai concerné sont mentionnées dans la brochure pour l'investigateur ou dans le résumé des caractéristiques du produit.

Le caractère attendu d'une suspicion d'effet indésirable s'apprécie au moment de son apparition au regard de la dernière version modifiée des informations de référence sur la sécurité qui a été approuvée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**Article 2** - L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

Il évalue également chaque événement indésirable susceptible d'être dû au médicament expérimental et, le cas échéant, aux autres traitements éventuels et transmet les résultats de cette évaluation au promoteur.

**Article 3** - Le promoteur évalue la sécurité de chaque médicament expérimental de façon continue, tout au long de la recherche.

Il met en place un dispositif et des procédures écrites permettant de garantir la qualité du recueil, de la documentation, de l'évaluation, de la validation, de l'archivage et de la déclaration des cas d'événements et d'effets indésirables ainsi

que des faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique.

Il évalue chaque événement indésirable rapporté par un investigateur au regard de sa gravité.

Pour chaque événement indésirable grave, il évalue le lien de causalité avec le médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que le caractère inattendu de ces événements.
Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes les deux mentionnées dans la déclaration prévue à l'article R. 1123-53 du code de la santé publique.

**Article 4** - Le promoteur d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain se déroulant dans au moins un lieu de recherche en France déclare à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, à compter du jour où la recherche dispose d'une autorisation de l'Agence précitée et de l'avis favorable d'un comité de protection des personnes, sans attendre l'inclusion de la première personne se prêtant à cette recherche :

1. Les suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenues au cours de la recherche concernée.
3. 2. Les suspicions d'effets indésirables graves inattendus liées à la même substance active que celle du médicament expérimental de la recherche concernée survenues au cours d'une autre recherche menée exclusivement dans un pays tiers à l'Union européenne ou dans un autre Etat membre de l'Union européenne, si ladite recherche est :

   1. - promue par le même promoteur ; ou
   2. - promue par un autre promoteur qui appartient à la même société mère ou qui élabore un médicament conjointement, sur la base d'un accord formel, avec cet autre promoteur.

**Article 5** - Le contenu et le format de déclaration d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu sont conformes aux sections 7.7 et 7.9 de l'indication détaillée de la Commission européenne concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain (« CT-3 »).

La déclaration initiale d'une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu est réalisée conformément aux délais prévus par l'article R. 1123-53 du code de la santé publique, dès que le promoteur a connaissance au moins des éléments suivants :

1. Le nom du médicament expérimental suspecté d'avoir entraîné la survenue de l'effet indésirable.
2. L'existence d'une personne ayant présenté l'effet indésirable, identifiable, notamment par son numéro de code identifiant dans la recherche concernée.
3. Une suspicion d'effet indésirable considéré comme grave et inattendu.
4. Un investigateur ou tout autre notificateur identifiable.
5. L'identifiant unique de la recherche (numéro EudraCT, le cas échéant).
6. Le numéro du protocole de la recherche attribué par le promoteur.
7. Une évaluation de la causalité.

La transmission électronique de cette déclaration initiale mentionne a minima les informations suivantes :

- a) L'identifiant unique du rapport de sécurité de l'expéditeur ;
- b) La date de réception des informations initiales provenant de la source primaire ;
- c) La date de réception des informations les plus récentes ;
- d) Le numéro d'identification de l'effet ;
- e) L'identifiant de l'expéditeur.

Le promoteur recherche toute information complémentaire pertinente et l'adresse sous forme d'un rapport de suivi, référencé et numéroté, selon les mêmes modalités que celles relatives à la déclaration initiale des suspicions d'effets indésirables graves inattendus et dans les délais prévus à l'article R. 1123-53 du code de la santé publique.

Dans le cas d'une suspicion d'effet indésirable grave et inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger alors qu'elle n'était pas initialement considérée comme telle, le promoteur transmet, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, un rapport combiné si cette suspicion d'effet indésirable grave et inattendu n'a pas encore fait l'objet d'une déclaration initiale ou un rapport de suivi si cette suspicion d'effet indésirable grave inattendu a fait l'objet d'une précédente déclaration.

**Article 6** - Les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus sont transmises par voie électronique dans la base

de données européenne Eudravigilance relative aux effets indésirables de médicaments mise en place par l'Agence européenne des médicaments.

**Article 7** - Sans préjudice des déclarations mentionnées aux articles 4, 5 et 6 de la présente décision, pour les recherches portant sur des personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à des recherches impliquant la personne humaine, le promoteur déclare sans délai à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par courrier électronique, comprenant un formulaire de déclaration, et selon les modalités décrites sur le site internet de l'Agence précitée, les évènements indésirables graves, les effets indésirables graves attendus ainsi que les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus, survenus en France au cours de la recherche concernée.

**Article 8** - En cas de recherche menée en insu, lorsqu'un événement indésirable peut être un effet indésirable grave et inattendu, le promoteur lève l'insu pour la personne concernée préalablement à la déclaration d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Toutefois, dans des cas exceptionnels, en cas de recherche portant sur une pathologie à forte mortalité et/ou morbidité, lorsque le critère d'évaluation de la recherche, tel que défini dans le protocole, pourrait être aussi un effet indésirable grave inattendu devant faire l'objet d'une déclaration immédiate, le promoteur peut, lors de sa demande d'autorisation de recherche, avoir solliciter l'accord de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé afin d'aménager les modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables graves inattendus. Ces modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables sont alors définies précisément dans le protocole de la recherche ou dans un document qui y est joint.

Un comité de surveillance indépendant, tel que mentionné à l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, est alors mis en place par le promoteur. Sa composition et ses modalités de fonctionnement sont décrites dans le protocole. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut demander à avoir accès aux décisions ou recommandations du comité de surveillance indépendant ainsi qu'aux éléments sur lesquels s'est appuyé le comité pour rendre toute décision ou faire toute recommandation.

**Article 9** - Le promoteur adresse sans délai la déclaration relative à un fait nouveau, tel que défini au 12° de l'article R. 1123-46 du code de la santé publique, par voie électronique, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné.

Pour les recherches portant sur des personnes ne présentant aucune affection et qui se prêtent volontairement à des recherches impliquant la personne humaine, le promoteur adresse sans délai la déclaration relative au fait nouveau au directeur général de l'Agence régionale de santé.

La déclaration d'un fait nouveau comprend notamment les informations suivantes :

1. L'identifiant unique de la recherche.
2. Le titre de la recherche.
3. Le numéro de code du protocole attribué par le promoteur.
4. Un résumé du fait nouveau et des mesures urgentes de sécurité mises en œuvre le cas échéant.
5. Toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau.

Le promoteur adresse selon les mêmes modalités, et sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, dans le délai fixé par l'article R. 1123-53 du code de la santé publique, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau.

**Article 10** – La décision du 26 décembre 2016 modifiée fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain est abrogée.

**Article 11** - La présente décision sera publiée sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Fait le 22 mai 2023

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL
Directrice générale

## En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 15/05/2023 - MIS À JOUR LE 22/01/2026

Vigilance des essais cliniques de médicaments : des modalités de déclaration simplifiées pour les promoteurs

SURVEILLANCE
PHARMACOVIGILANCE