



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

AVIS AUX PROMOTEURS D'ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS Y COMPRIS LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE

Tome II. Vigilance des essais cliniques

Conduite des recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament :

Déclaration des effets indésirables, des faits nouveaux et des rapports annuels de sécurité

JANVIER 2020

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
LISTE DES ABREVIATIONS	4
ADRESSES UTILES POUR LA VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS	6
INTRODUCTION	10
1. DEFINITIONS	12
2. RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR	13
2.1 EVALUATION DE LA GRAVITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET NOTIFICATION AU PROMOTEUR	13
2.2 EVALUATION DU LIEN DE CAUSALITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET NOTIFICATION AU PROMOTEUR	14
2.3 NOTIFICATION AU PROMOTEUR DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET/OU DES RESULTATS D'ANALYSE ANORMAUX DEFINIS DANS LE PROTOCOLE COMME DETERMINANTS POUR L'EVALUATION DE LA SECURITE DES PERSONNES	14
2.4 MISE EN ŒUVRE DE MESURES URGENTES DE SECURITE	15
3. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR	16
3.1. REMARQUES GENERALES	16
3.2. RECUEIL ET EVALUATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	16
3.2.1. EVALUATION DE LA GRAVITE D'UN EVENEMENT INESIRABLE	17
3.2.2. EVALUATION DU LIEN DE CAUSALITE	17
3.2.3. EVALUATION DU CARACTERE INATTENDU D'UN EFFET INDESIRABLE	17
3.2.3.1. QU'ENTEND-ON PAR « INFORMATIONS DE REFERENCE SUR LA SECURITE (IRS) »?	17
3.2.3.2. MODIFICATIONS DES IRS	19
3.2.4. PROTECTION DES DONNEES DES PERSONNES SE PRETANT A L'ESSAI	20
3.3 DECLARATION DES DONNEES DE SECURITE AUX AUTORITES	20
3.3.1. DECLARATIONS IMMEDIATES	20
3.3.1.1. QUE FAUT-IL DECLARER IMMEDIATEMENT ?	21
3.3.1.1.1. LES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES INATTENDUS (EIGI OU SUSAR)	21
3.3.1.1.2. CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN (VS) EN FRANCE : DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ET DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS	21
3.3.1.1.3. LES FAITS NOUVEAUX	21
3.3.1.1.4. LES MESURES URGENTES DE SECURITE	23
3.3.1.2. QUE NE FAUT-IL PAS DECLARER DE FAÇON IMMEDIATE ?	23
3.3.1.3. A QUI DECLARER ?	24
3.3.1.4. QUAND DECLARER ?	24
3.3.1.4.1. CRITERES MINIMUM POUR LA DECLARATION INITIALE D'UNE SUSPICION D'EIGI/SUSAR, D'UNE SUSPICION D'EFFET INDESIRABLE GRAVE ATTENDU OU D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	24
3.3.1.4.2. RAPPORT(S) DE SUIVI D'UNE DECLARATION INITIALE DE SUSPICION D'EIGI/SUSAR	25
3.3.1.4.3. DELAIS POUR LA DECLARATION D'UNE SUSPICION D'EIGI/SUSAR	25

3.3.1.4.4. DELAIS POUR DECLARER LES FAITS NOUVEAUX ET MESURES URGENTES DE SECURITE	26
3.3.1.4.5. DELAIS POUR DECLARER LES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS ET LES AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (EC CHEZ LE VS)	26
3.3.1.5. COMMENT DECLARER ?	26
3.3.1.5.1. FORMAT DES RAPPORTS DE SUSPICION D'EIGI / SUSAR ET MODALITES DE DECLARATION	26
3.3.1.5.2. FORMAT DES RAPPORTS DE SUSPICION D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS ET D'EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ET MODALITES DE DECLARATION	27
3.3.1.5.3. FORMULAIRE DE DECLARATIONS DE FAITS NOUVEAUX ET MESURES URGENTES DE SECURITE ET MODALITES DE DECLARATION	28
3.3.1.6. GESTION / MODALITES DE DECLARATION PARTICULIERES	28
3.3.1.6.1. GESTION DES SUSPICIONS D'EIGI/SUSAR, DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS LIES A UN COMPARATEUR OU A UN PLACEBO DU ME TESTE	28
3.3.1.6.2. GESTION DES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES A UN MEDICAMENT AUXILIAIRE	29
3.3.1.6.3. IDENTIFICATION DES DOUBLONS PARMI LES SUSPICIONS D'EIGI / SUSAR	29
3.3.1.6.4. GESTION DES EFFETS/EVENEMENTS INDESIRABLES DANS LES ESSAIS CLINIQUES MENES EN INSU	30
3.3.1.6.5. GESTION DES EFFETS/EVENEMENTS INDESIRABLES DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE MORBI-MORTALITE	30
3.3.2. RAPPORTS ANNUELS DE SECURITE	31
3.3.2.1. MODALITES DE DECLARATION DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE	31
3.3.2.2. CONTENU DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE	32
3.3.2.3. PERIODE COUVERTE ET DELAI DE TRANSMISSION DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE	32
3.3.3. DECLARATIONS AU CPP	34
3.4. COMMENT LE PROMOTEUR INFORME LES INVESTIGATEURS ?	34
3.5. DECLARATION DES DONNEES DE SECURITE APRES LA FIN DE L'ESSAI DANS L'UNION EUROPEENNE	35
3.6. CAS PARTICULIER D'UN ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT SANS ADMINISTRATION DE CE MEDICAMENT DANS LE CADRE DE CET ESSAI	35
4. ROLE DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)	36
ANNEXE 1	37
OBLIGATIONS DE NOTIFICATION DE L'INVESTIGATEUR	37
ANNEXE 2	38
OBLIGATIONS DE DECLARATION IMMEDIATE DU PROMOTEUR (EN DEHORS DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE)	38

LISTE DES ABREVIATIONS

AEC	Autorisation d'essai clinique
ASR	Annual safety report*
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BI	Brochure pour l'investigateur
BPC	Bonnes pratiques cliniques
CIOMS	Council for international organizations of medical sciences
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
CTFG	Clinical trial facilitation group
DSMB	Data safety monitoring board (comité de surveillance indépendant)
DSUR	Development safety update report *
EC	Essai clinique
EI	Effet indésirable
EIG	Effet indésirable grave
EIGI	Effet indésirable grave et inattendu
EMA	European medicines agency : Agence européenne des médicaments
EVCTM	EudraVigilance - Clinical trial module : module essais cliniques de la base de données européenne sur les effets indésirables de médicaments Eudravigilance
HMA	Heads of medicines agencies
IMP	Investigational medicinal product
IRS	Informations de référence sur la sécurité
JORF	Journal officiel de la République française
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne

MA	Médicament auxiliaire (anciennement médicament non expérimental)
ME	Médicament expérimental
MS	Modification substantielle
MTI	Médicament de thérapie innovante
MTI-PP	Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement
MUS	Mesures urgentes de sécurité
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RAS	Rapport annuel de sécurité*
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction
TC	Thérapie cellulaire
TG	Thérapie génique
UE	Union européenne
VS	Volontaire sain

***ASR, RAS et DSUR : Ces trois abréviations désignent le « rapport annuel de sécurité » nommé RAS dans cet avis aux promoteurs.**

1. ADRESSES UTILES A L'ANSM

1.1. POUR LA SOUMISSION DE DOCUMENTS EN LIEN AVEC LA SECURITE DES MEDICAMENTS DANS LE CADRE D'UN ESSAI CLINIQUE

Adresses e-mail	vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr	Boîte exclusivement dédiée à la transmission : <ul style="list-style-type: none"> - des faits nouveaux et description des éventuelles mesures urgentes de sécurité mises en place ; - des rapports annuels de sécurité (RAS / DSUR/ ASR).
	ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr	Boîte notamment dédiée à la transmission des dossiers de demandes d'autorisation de modification substantielle faisant suite à la mise en place de mesures urgentes de sécurité (cf. Tome I de l'Avis aux promoteurs).
	declarationsusars@ansm.sante.fr	Boîte <u>exclusivement</u> dédiée à la transmission des effets indésirables graves et inattendus (EIGI / SUSARs) et le cas échéant, des événements indésirables graves et des effets indésirables graves attendus survenus chez des volontaires sains. ⚠ Ne pas utiliser Eudralink pour l'envoi de mails sur cette boîte.
	NB :	Les boîtes e-mail nominatives (c'est-à-dire les boîtes e-mail des personnels de l'ANSM) ne doivent pas être utilisées pour ces soumissions, sauf si l'ANSM en fait la demande.
Objet des mails	<p>Pour la boîte e-mail « vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr » : cf. paragraphes 3.3.1.1.5.5. ; 3.3.2.1. et la notice explicative « Déclaration des faits nouveaux, mesures urgentes de sécurité, rapports annuels de sécurité » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux EC de médicaments ;</p> <p>Pour la boîte e-mail « declarationsusars@ansm.sante.fr » : cf. paragraphes 3.3.1.1.5.3. ; 3.3.1.1.5.4. et la notice explicative « Déclaration des SUSARs, effets indésirables graves attendus et événements indésirables graves » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux EC de médicaments.</p>	

Pour toute question/demande d'information concernant la vigilance d'un EC soumis à l'ANSM ou le suivi d'un dossier d'EC relatif à la vigilance de l'EC

Veuillez :

- Soit adresser votre demande à l'adresse e-mail vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr ou ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr selon le type d'information de sécurité concerné en indiquant « Demande de RDV/ n° EUDRACT + référence attribuée à la demande le cas échéant » en objet de l'e-mail
- Soit prendre un rendez-vous téléphonique avec la personne en charge du suivi de votre dossier dans la direction concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (tél et e-mail) sont mentionnées sur un courrier déjà émis par cette direction relatif à votre dossier (par exemple l'accusé de réception ou la décision de l'ANSM rendue sur l'EC).

1.2. AUTRES CONTACTS UTILES A L'ANSM POUR LA VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS

EVALUATION DES ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS

Direction Produit 1 ONCOH	Pôle HEMATO Médicaments en hématologie, immuno-transplantation, néphrologie, médicaments dérivés du sang	Tél. : + 33 (1) 55 87 34 97
	Pôle ONCO Médicaments en oncologie	Tél. + 33 (1) 55 87 34 63
	Pôle STARC Médicaments de thérapie cellulaire, radiopharmaceutiques	Tél. + 33 (1) 55 87 40 46
Direction Produit 2 CARDIO	Pôle VASC Médicaments en cardio-vasculaire, thrombose, métabolisme, rhumatologie, stomatologie	Tél. : + 33 (1) 55 87 32 80 / 35 36
	Pôle ENDOC Médicaments en endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie	Tél. : + 33 (1) 55 87 32 52 / 35 36
Direction Produit 3 NEURHO	Pôle SYNAPS Médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie et médicaments de l'addiction à l'alcool	Tél. : + 33 (1) 55 87 37 47
	Pôle DOLORH Médicaments en antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac	Tél. : + 33 (1) 55 87 38 54
	Pôle STUP Médicaments psychotropes et stupéfiants et médicaments des addictions aux stupéfiants	Tél. : + 33 (1) 55 87 36 33
Direction Produit 4 INFHEP	Pôle VIROGEN Médicaments en virologie et thérapie génique	Tél. : + 33 (1) 55 87 34 03
	Pôle ATBVAC Vaccins, médicaments antibiotiques, antifongiques et antiparasitaires	Tél. : + 33 (1) 55 87 35 13
	Pôle GASTRO Médicaments en hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale, des antidotes	Tél. : + 33 (1) 55 87 36 73
Direction Politiques Autorisation et Innovation DPAI	Pôle politiques publiques et processus d'innovation EC de phases précoces	Tél. : + 33 (1) 55 87 35 73 / 33 56

REFERENT VIGILANCE ESSAIS CLINIQUES

Direction de la surveillance	Pôle Sécurisation	Tél. : + 33 (1) 55.87.34.24
-------------------------------------	-------------------	-----------------------------

INSPECTION DES ESSAIS CLINIQUES

Direction Inspection	Pôle Inspection des essais et des vigilances	Tél. : + 33 (1) 55.87.37.14 ou + 33 (1) 55.87.32. 94 E-Mail : BPC@ansm.sante.fr
-----------------------------	--	---

REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES

Direction des affaires juridiques et réglementaires	Pôle réglementaire / Pôle juridique	Tél. : + 33 (1) 55 87 37 57 E-mail : dajr@ansm.sante.fr
	NB : la boîte dajr@ansm.sante.fr est notamment dédiée aux questions concernant la réglementation relative aux essais cliniques de médicaments ou ses modalités pratiques d'application, telles les questions sur la vigilance des essais cliniques de médicaments <u>d'ordre juridique ou réglementaire uniquement</u> .	

1.3 INFORMATIONS DISPONIBLES SUR LE SITE INTERNET DE L'ANSM UTILES POUR LA VIGILANCE DES EC

ANSM	http://www.ansm.sante.fr	<ul style="list-style-type: none"> Rubrique essais cliniques : Textes applicables aux essais cliniques / Avis aux promoteurs / Formulaire à télécharger / Déclaration des EIGI / SUSARs- Faits nouveaux – RAS / Recommandations sur les essais cliniques https://www.ansm.sante.fr Accueil > Activités > Essais cliniques
-------------	---	--

2. AUTRES SITES INTERNET UTILES POUR LES EC

ORGANISMES	ADRESSES INTERNET	RUBRIQUES UTILES
Commission européenne	http://ec.europa.eu/index_fr.htm	<ul style="list-style-type: none"> Réglementation européenne applicable aux essais cliniques (Volume 10 Eudralex) http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

EMA	http://www.ema.europa.eu	<ul style="list-style-type: none"> - Répertoire public européen des essais cliniques - Encadré « EU Clinical Trials Register » sur la page d'accueil - ou www.clinicaltrialsregister.eu - Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments disposant d'une AMM européenne Find medicine > Human medicines - Textes applicables aux essais cliniques de médicaments Home > Human regulatory > Clinical Trials
	https://eudravigilance.ema.europa.eu	<ul style="list-style-type: none"> - Base de données européenne Eudravigilance (module essais cliniques ou EVCTM)
CTFG	http://www.hma.eu	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical trial facilitation Group (CTFG) en particulier la Rubrique « Clinical Trials Safety » dans la liste 'Key Documents list'

INTRODUCTION

Pour être mise en œuvre en France, toute recherche impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du code de la santé publique (CSP) doit obtenir au préalable une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et un avis favorable d'un Comité de protection des personnes (CPP). En l'absence d'autorisation de l'ANSM et/ou d'avis favorable d'un CPP, la recherche ne peut être réalisée.

L'ANSM est l'autorité compétente en charge d'autoriser, surveiller et inspecter les essais cliniques (EC) et qui dispose d'un pouvoir de police sanitaire, notamment en cas de risque pour la santé publique.

PORTEE ET OBJET DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

L'avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments s'adresse aux promoteurs d'EC, aux sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs ainsi qu'à toute personne ou organisme susceptible d'être concerné par ce dispositif.

Il s'articule autour de 2 tomes :

- le tome I présenté dans un document séparé, portant sur la demande d'autorisation d'essai soumise à l'ANSM, la déclaration de début de l'essai, les modifications de l'essai et la fin de l'essai,
- le tome II relatif à la vigilance des EC qui fait l'objet de ce document.

Le tome II a pour objectif de faciliter la lecture du dispositif législatif et réglementaire applicable à la vigilance des EC de médicaments en France, d'apporter des informations pratiques en termes de responsabilités de l'investigateur et du promoteur et de fournir des recommandations sur le recueil, la vérification et la présentation des rapports d'événements / effets indésirables survenant au cours de ces EC de médicaments à usage humain.

Cet avis aux promoteurs vise uniquement :

- les RIPH interventionnelles mentionnées au 1° de l'article L.1121-1 du CSP, c'est-à-dire les recherches qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle,
- qui portent sur des médicaments à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1 du CSP, y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI) [médicaments de thérapie génique (TG), médicaments de thérapie cellulaire somatique (TC), médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire et médicaments combinés de thérapie innovante], les MTI préparés ponctuellement (MTI-PP) et les médicaments comportant en tout ou partie des organismes génétiquement modifiés (OGM)]. Ces recherches sont dénommées essais cliniques (EC) dans la suite du texte.

Il ne concerne donc pas :

- les RIPH autres que celles portant sur le médicament et relevant de la compétence de l'ANSM, mentionnées à l'article L. 5311-1 du CSP (notamment les dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro produits cosmétiques, préparations de thérapie cellulaire, organes, tissus et produits sanguins labiles),
- les RIPH ne portant pas sur un produit de santé (tels que notamment les essais en physiologie, physiopathologie, sciences du comportement, les essais dans le domaine de la nutrition sur des aliments ou compléments alimentaires) appelés couramment « essais cliniques HPS »,
- les RIPH portant sur les médicaments non interventionnelles (ou observationnelles), mentionnées au 3° de l'article L.1121-1 du CSP (les dispositions du CSP relatives à la pharmacovigilance s'appliquent dans ce cas à ces recherches),
- les recherches autres que les RIPH.

Cet avis aux promoteurs a pour vocation d'aborder les aspects du dispositif relatifs à l'ANSM et par conséquent n'aborde pas de manière détaillée ceux relatifs aux CPP.

REFERENCES REGLEMENTAIRES DU TOME II DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

Dans l'attente de l'application du règlement (UE) N°536-2014 relatif aux EC de médicament, la vigilance des EC de médicaments est encadrée en France par le titre II du livre premier de la première partie du CSP tel qu'issu :

- de l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine, modifiant la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite « Loi Jardé ») et son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016, modifié par le décret n°2017-884 du 9 mai 2017,
- ainsi que par la décision de l'ANSM du 26 décembre 2016 modifiée par celle du 24 mars 2017 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 (appelée ici « décision EI-FN »).

Ce dispositif législatif et réglementaire est issu :

- de la transposition en droit français :
 - o de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain,
 - o et de l'indication détaillée intitulée « Communication de la Commission - Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements / effets indésirables fondés sur des EC de médicaments à usage humain («CT-3») » publiée le 11 juin 2011 par la Commission européenne au Journal officiel de l'Union européenne (JOUE), et dénommée « Indication détaillée CT3 » dans cet avis aux promoteurs.
- et des dispositions nationales visant à renforcer la vigilance des EC et la sécurité des personnes se prêtant à ces essais, notamment les volontaires sains (VS).

Les textes législatifs et réglementaires sus-cités sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM et celui de la Commission européenne, notamment le Volume 10 d'Eudralex (cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

Le présent tome de cet avis aux promoteurs prend également en compte les recommandations européennes en vigueur émanant du groupe d'experts « Clinical Trial Facilitation Group » (CTFG) intitulées :

- « Q&A document – Reference Safety Information » (novembre 2017)
- « CTFG RSI Q&A cover note » (mars 2018).

et disponibles sur le site internet des chefs des autorités compétentes de l'UE (HMA) aux adresses suivantes :

- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf
- http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_03_CTFG_RSI_Q_A_Covernote.pdf.

DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Il est possible de solliciter des informations complémentaires sur cet avis aux promoteurs ou sur la réglementation applicable à la vigilance des EC de médicaments en contactant la Direction des affaires juridiques et réglementaires de l'ANSM, de préférence par courrier électronique (cf. « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS

Afin d'être tenu informé des mises à jour de l'avis aux promoteurs Tome II, il est possible de s'inscrire à la liste de diffusion de l'ANSM. L'inscription à cette liste se fait à partir du site Internet de l'ANSM à l'adresse suivante : www.ansm.sante.fr (Accueil > Abonnement).

Cette liste de diffusion donne accès à toutes les nouvelles informations diffusées par l'ANSM, incluant celles relatives aux EC.

Ainsi, à l'occasion de la mise en ligne de toute nouvelle information sur le site Internet de l'ANSM, un courriel indiquant la nature du nouveau document mis en ligne, ainsi qu'un lien hypertexte vers ce dernier, est adressé à la personne inscrite à la liste de diffusion.

Les personnes inscrites à cette liste peuvent annuler leur inscription à tout moment.

1. DEFINITIONS

- Articles L. 5121-1-1 et R. 1123-46 du CSP
- Indication détaillée CT-3.

Événement indésirable : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable d'un médicament expérimental : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

Événement / effet indésirable grave : tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Remarque : En application du §26 de l'indication détaillée CT-3, certains événements médicaux peuvent mettre en danger le sujet ou nécessiter une intervention pour prévenir l'une des caractéristiques/conséquences mentionnées ci-dessus. De tels événements, dénommés «**événements médicaux importants**», devraient également être considérés comme des événements indésirables graves.

Effet indésirable inattendu : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence, ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé

des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le médicament produit n'est pas autorisé.

Remarque : Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec le ME/IMP peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme **des suspicions d'effets indésirables**.

Fait nouveau : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. **Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.**

Médicament expérimental : un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique.

Médicament expérimental autorisé : un médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004, ou dans tout Etat membre concerné conformément à la directive 2001/83/CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament, qui est utilisé en tant que médicament expérimental.

Médicament auxiliaire : un médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental.

Médicament auxiliaire autorisé : un médicament autorisé conformément au règlement (CE) n° 726/2004, ou dans un Etat membre concerné conformément à la directive 2001/83/CE, indépendamment des modifications apportées à l'étiquetage du médicament, qui est utilisé en tant que médicament auxiliaire.

Médicament expérimental de thérapie innovante : un médicament expérimental correspondant à un médicament de thérapie innovante tel que défini à l'article 2, paragraphe 1, point a, du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil.

2. RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR

- Articles L. 1123-10 et R. 1123-49 du CSP
- Décision EI et FN (article 2) – Décision BPC
- Indication détaillée CT-3 : sections 4, 5 et 7.3.2.

2.1 EVALUATION DE LA GRAVITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET NOTIFICATION AU PROMOTEUR

L'investigateur évalue chaque événement indésirable survenant chez une personne se prêtant à l'EC qu'il dirige et surveille au regard de sa gravité.

La gravité est déterminée conformément à la définition de l'article R.1123-46 du CSP rappelée au sein du paragraphe « 1. Définitions ».

Les caractéristiques et/ou conséquences de l'événement indésirable grave au sens de cette définition doivent être examinées au moment où l'évènement se produit. Par exemple, s'agissant d'un événement pouvant entraîner la mort, ce terme désigne un événement au cours duquel le sujet risquait de décéder, il ne désigne pas un événement qui aurait hypothétiquement pu causer la mort s'il avait été plus grave.

Il convient de s'appuyer sur un avis médical et scientifique au moment de décider si un événement peut être qualifié de grave conformément aux critères mentionnés dans la définition de l'article R.1123-46.

Par ailleurs, en application du §26 de l'indication détaillée CT3, **des événements médicaux importants**, c'est-à-dire pouvant mettre en danger la personne se prêtant à l'EC ou nécessiter une intervention pour prévenir l'une des caractéristiques ou conséquences définissant l'événement indésirable graves, devraient également être considérés comme des événements indésirables graves au sens de la définition sus-citée.

L'investigateur doit notifier immédiatement tous les événements indésirables graves au promoteur, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate (dans ce cas, la notification doit avoir lieu dans un délai approprié, défini dans le protocole en tenant compte des spécificités de l'essai et de l'événement indésirable grave, ainsi que des indications figurant dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur ; il s'agit d'une liste synthétique d'événements précis).

Selon l'article R. 1123-49 du CSP, la notification immédiate est définie comme sans délai à compter du jour où l'investigateur a connaissance de l'événement indésirable grave. Elle doit permettre au promoteur de pouvoir évaluer en continu le rapport bénéfice/risque de l'essai et de prendre les mesures appropriées en cas de nouveaux risques potentiels. En référence à l'indication détaillée CT-3 §29, cette notification est réalisée par l'investigateur dans un délai court ne devant pas dépasser 24 heures.

Une notification initiale doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s). Le rapport initial et les rapports de suivi doivent identifier les participants de l'essai par un numéro de code unique, attribué à chacun d'entre eux par le promoteur.

Pendant toute la durée de l'EC, l'investigateur doit communiquer au promoteur toutes informations complémentaires concernant les événements indésirables graves.

Après la fin de l'EC, l'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les personnes qui se sont prêtées à l'EC pour détecter des événements indésirables, sauf indication contraire dans le protocole. Cependant, si l'investigateur a connaissance d'un événement indésirable grave, survenu chez une personne après la fin de l'EC, et pour lequel il suspecte qu'il a un lien de causalité avec la recherche ou le ME, il doit le notifier au promoteur.

2.2 EVALUATION DU LIEN DE CAUSALITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET NOTIFICATION AU PROMOTEUR

L'investigateur évalue chaque événement indésirable susceptible d'être dû au ME/IMP et le cas échéant, aux autres traitements éventuels et transmet les résultats de cette évaluation au promoteur.

La causalité devra être déterminée conformément à la définition d'un effet indésirable donnée à l'article R.1123-46 du CSP rappelée au sein du paragraphe « 1. Définitions ». Cela signifie qu'il existe des faits (preuves) ou des arguments suggérant un lien de causalité.

⚠ Les événements indésirables couvrent également les erreurs médicamenteuses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris le mésusage ou l'abus du médicament.

Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec le ME/IMP peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

2.3 NOTIFICATION AU PROMOTEUR DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET/OU DES RESULTATS D'ANALYSE ANORMAUX DEFINIS DANS LE PROTOCOLE COMME DETERMINANTS POUR L'EVALUATION DE LA SECURITE DES PERSONNES

Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'EC, doivent être notifiés au promoteur par

l'investigateur, conformément aux modalités et délais précisés dans le protocole et conformément aux bonnes pratiques cliniques.

2.4 MISE EN ŒUVRE DE MESURES URGENTES DE SECURITE

Lorsqu'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu (EIGI/SUSAR) ou un fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, le promoteur et l'investigateur concerné prennent les mesures urgentes de sécurité (MUS) appropriées. Les MUS peuvent concerner un ou plusieurs ou tous les centres de l'essai en fonction de la situation (Cf. section 3.4).

- Un tableau résumant les obligations de déclaration de l'investigateur est fourni en **annexe 1** de cet avis aux promoteurs.

3. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR

3.1. REMARQUES GENERALES

- Décision EI et FN (article 3) / Décision BPC
- Indication détaillée CT3.

Le promoteur doit évaluer en continu le rapport bénéfice/risque de l'essai et par conséquent il est responsable de l'évaluation continue de la sécurité du ME/IMP.

Le promoteur est responsable :

- de l'enregistrement des événements indésirables notifiés par l'investigateur,
- de la notification dans les délais réglementaires des données de vigilance prévues par la réglementation : des suspicions d'EIGI/SUSAR à l'ANSM et à la base *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*, ainsi que pour les EC chez des VS, de la notification à l'ANSM des EvIG et des EIG survenant chez des VS en France,
- de la notification des faits nouveaux à l'ANSM, au CPP concerné et en plus, pour les EC chez les VS, à/aux ARS concernée(s),
- de l'information de/des investigateurs concernés,
- de l'établissement du RAS et de sa transmission à l'ANSM et au CPP concerné.

En outre, le promoteur est responsable de la mise en place de dispositifs et de procédures opératoires standardisées écrites permettant de respecter des normes de qualité nécessaires à chaque étape du recueil des données, de la documentation des cas (événements et effets indésirables, faits nouveaux), de leur validation, de leur évaluation, de leur archivage et de leur déclaration.

3.2. RECUEIL ET EVALUATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

- Article R.1123-51 du CSP
- Décision EI et FN (articles 1 et 3)
- Indication détaillée CT-3 : sections 5, 6 et 7.

La gestion des événements indésirables comporte l'évaluation des données, l'identification des cas individuels nécessitant une prise en charge, la détection et la gestion des alertes et tout autre élément issu des données agrégées.

Chaque événement indésirable transmis par l'investigateur doit être évalué par le promoteur, ce qui inclut l'évaluation de la gravité et du lien de causalité entre l'événement indésirable et le(s) ME/IMP(s), les médicaments auxiliaires et les autres traitements éventuels ou la recherche.

En outre, le promoteur doit évaluer si l'effet indésirable grave est ou non inattendu.

Le promoteur doit tenir des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui ont été rapportés par le ou les investigateurs. Ces registres sont transmis à l'ANSM, à sa demande.

3.2.1. EVALUATION DE LA GRAVITE D'UN EVENEMENT INESIRABLE

La décision de qualifier un événement comme grave ou non est généralement prise par l'investigateur effectuant la notification. Le promoteur évalue la gravité de l'événement indésirable en prenant en compte l'évaluation de l'investigateur (Cf. paragraphe 2.1. de cet avis aux promoteurs)

3.2.2. EVALUATION DU LIEN DE CAUSALITE

Le promoteur évalue le lien de causalité au vu des informations transmises par l'investigateur (Cf. paragraphe 2.2. de cet avis aux promoteurs)

L'évaluation réalisée par l'investigateur ne doit pas être minimisée par le promoteur.

Pour les événements indésirables graves, lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes deux mentionnées dans la déclaration adressée par le promoteur à l'ANSM et à la base de données européenne *Eudragilance – Module essais cliniques (EVCTM)*.

3.2.3. EVALUATION DU CARACTERE INATTENDU D'UN EFFET INDESIRABLE

- Article R.1123-46 du CSP
- Décision EI et FN (articles 1 et 3)
- Indication détaillée CT-3 : section 7.2.3.

Pour évaluer le caractère inattendu d'un effet indésirable il convient d'utiliser la définition du terme «effet indésirable inattendu» qui est donnée à l'article R. 1123-46 du CSP, rappelée au sein du paragraphe « 1. Définitions ».

Le promoteur détermine le caractère inattendu d'un EIG sur la base des informations de référence sur la sécurité (IRS) qu'il aura définies.

3.2.3.1. QU'ENTEND-ON PAR « INFORMATIONS DE REFERENCE SUR LA SECURITE (IRS) » ?

Les IRS correspondent à la liste des EIG attendus et leurs fréquences pour l'essai concerné permettant l'évaluation du caractère inattendu des suspicions d'EIG en vue de la notification des EIGI/SUSAR aux autorités par le promoteur.

Le format et le contenu des IRS sont précisés :

- dans la recommandation du CTFG intitulée « Q&A document – Reference Safety Information » mise à jour et publiée en Novembre 2017
- et dans le document intitulé « CTFG RSI Q&A cover note » publié en mars 2018,
- disponibles sur le site internet des HMA aux adresses suivantes :
 - o http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf
 - o http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_03_CTFG_RSI_Q_A_Covernote.pdf.

Le document de référence où sont mentionnées les IRS est :

a) **soit une section de la brochure pour l'investigateur (BI)** clairement définie à cet effet :

- si le ME/IMP ne dispose pas d'une AMM dans l'UE,
- si le ME/IMP dispose d'une AMM dans l'UE mais son utilisation dans le cadre de l'essai n'est pas conforme à cette AMM,
- ou si le ME/IMP dispose d'une AMM dans un pays autre qu'un Etat membre de l'UE.

Dans ce cas, il est recommandé au promoteur de présenter la liste de tous les EIG sous forme d'un tableau précisant l'effet attendu par terme préférentiel (PT) de la classification MedRA, classé par discipline médicale (SOC) avec sa fréquence.

Pour une meilleure visibilité, lorsque plusieurs indications thérapeutiques ou différentes populations (par exemple, populations adulte et pédiatrique) sont étudiées dans le cadre de la recherche, les IRS doivent être présentées sous forme de tableaux séparés ;

b) **soit la section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),**

- si le ME/IMP dispose d'une AMM dans l'UE et qu'il est utilisé dans le cadre de l'essai conformément aux conditions définies par cette AMM.

Si le ME/IMP dispose d'une AMM dans plusieurs Etats membres de l'UE avec différents RCP, le promoteur doit sélectionner en tant qu'IRS, le RCP le plus approprié (en terme de sécurité des personnes) pour l'évaluation du caractère inattendu de tout EIG susceptible de se produire dans l'EC.

⚠ Il est demandé au promoteur d'apporter les informations détaillées ci-après dans le [courrier de demande](#) versé à l'appui de la demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'ANSM dont le modèle est disponible sur son site internet :

- préciser si les IRS pour l'essai concerné sont mentionnées dans la BI ou dans le RCP ;
- lorsque les IRS figurent dans le RCP :
 - justifier l'utilisation du RCP comme document de référence pour les IRS, lorsque le ME/IMP n'est pas utilisé dans l'essai conformément à son AMM dans l'UE,
 - lorsque plusieurs RCP existent dans l'UE pour le ME/IMP, justifier en quoi le RCP qu'il a choisi comme document de référence pour les IRS est le plus pertinent au regard de la sécurité des participants dans l'essai.

Il est rappelé que :

- Les IRS sont les mêmes pour un EC donné dans tous les Etats membres de l'UE concernés.
- Un effet indésirable grave doit être considéré comme inattendu si sa nature, sa sévérité, sa fréquence ou son évolution ne concorde pas avec les IRS du ME/IMP. A titre d'exemple, les notifications qui apportent des informations significatives sur la spécificité, l'augmentation des occurrences ou la gravité d'un effet indésirable grave connu et déjà documenté constituent des effets inattendus.
- Si aucun effet indésirable grave n'est attendu, cela doit être précisé dans la section dédiée de la BI intitulée « RSI ».
- Le caractère inattendu d'un effet indésirable grave s'apprécie au moment de son apparition (c'est-à-dire à la date de survenue de l'effet) au regard de la version des IRS en vigueur au moment de la survenue de l'EIG.

3.2.3.2. MODIFICATIONS DES IRS

Les IRS peuvent changer au cours de l'EC, par exemple suite à un fait nouveau de sécurité, une mise à jour de la section du RCP ou de la BI où figurent les IRS ou à l'occasion de la transmission du rapport annuel de sécurité (RAS). Les changements d'IRS sont considérés comme des modifications substantielles à soumettre pour autorisation à l'ANSM (MSA).

Pour rappel, les modalités de soumission à l'ANSM d'une demande de MSA sont détaillées dans le Tome 1 de l'avis au promoteur (notamment dans son Annexe 15).

Pour la modification des IRS et leur notification aux autorités, il est recommandé de suivre les recommandations européennes en vigueur.

⚠ Lors de la soumission pour autorisation d'une demande de MS portant sur la mise à jour de la BI ou du RCP, il est recommandé au promoteur d'apporter les informations suivantes dans le courrier de demande versé à l'appui de la demande de MSA auprès de l'ANSM dont le modèle est disponible sur son site internet :

- préciser si les IRS sont modifiées ou non,
- si la demande de MSA porte sur une mise à jour de la BI impliquant une modification des IRS : justifier toute non modification du protocole (en précisant par exemple les mesures de minimisation du risque déjà mises en place dans le protocole en cours) et dans la demande d'avis au CPP concerné, toute non mise à jour de la note d'information/consentement des personnes soumises,
- si cette demande de MSA est soumise en parallèle de la soumission du RAS.

Selon que les IRS sont contenues dans le RCP ou la BI, différentes modalités de mise à jour des IRS sont recommandées :

a) Si les IRS figurent dans la BI et les données de la BI appartiennent au promoteur :

Il est vivement recommandé de mettre à jour la section de la BI contenant les IRS une seule fois par an, après analyses des données de sécurité pour le RAS, soit après la date de clôture du RAS, en parallèle de la soumission du nouveau RAS (cf. section 3.3.2. de cet avis aux promoteurs).

Il est attendu que les données de sécurité provenant du programme de développement préclinique et clinique du ME/IMP soient revues pour la mise à jour annuelle de la BI et que la mise à jour de la BI ait lieu lors de la préparation du RAS (c'est-à-dire pendant le délai de notification du RAS, dans les 60 jours maximum après la fin de la période annuelle couverte par le RAS).

Les MS des IRS contenues dans la BI doivent être soumises aux autorités compétentes de tous les Etats membres dans lesquels se déroule l'essai en parallèle de la soumission du RAS. Le RAS doit inclure les données justificatives de la mise à jour des IRS (par exemple il peut être fait référence à des tableaux, line-listing ou données présentées dans le RAS permettant de justifier la proposition d'ajouter un EI attendu).

Les nouvelles IRS mises à jour peuvent être utilisées pour l'évaluation du caractère inattendu des EI uniquement après autorisation des MS des IRS dans tous les Etats membres où se déroule l'essai. Si jamais des EIGI survenaient avant autorisation des MS des IRS par tous les Etats membres concernés, ils doivent alors être notifiés en tant que EIGI/SUSAR, même s'ils sont considérés comme attendus, tant que la mise à jour des IRS n'est pas autorisée.

Une mise à jour urgente des données de sécurité contenues dans la BI peut être considérée comme nécessaire par le promoteur ou les autorités compétentes de l'UE à tout moment au cours de l'EC. Dans ce cas, ces nouvelles informations sont mentionnées dans une section différente de celle des IRS.

b) Si les IRS figurent dans la BI et les données de la BI n'appartiennent pas au promoteur

(par exemple, cas d'un promoteur non commercial utilisant la BI d'un laboratoire pharmaceutique) :

Le promoteur non commercial doit dans le cadre d'une convention écrite, obtenir du laboratoire pharmaceutique qu'il lui transmette immédiatement la mise à jour validée de la BI.

Si le laboratoire a soumis aux autorités compétentes des Etats membres une MS portant sur la mise à jour des IRS pour chaque essai concerné dont il est le promoteur, le promoteur non commercial devrait attendre la fin de l'évaluation de la MS et soumettre la BI autorisée que lui a transmise le promoteur commercial, en même temps que toute éventuelle modification du protocole apportée en conséquence de cette mise à jour, dans le cadre d'une demande de MS de son EC.

c) Si les IRS figurent à la section 4.8 du RCP et cette section est mise à jour pendant l'EC :

Il est recommandé de soumettre une MS portant sur la mise à jour des IRS immédiatement après la fin de la procédure de demande de variation. Le RCP ainsi mis à jour pourra être utilisé pour la notification des EIGI une fois qu'il aura été validé en tant que IRS dans tous les Etats membres concernés par l'essai.

3.2.4. PROTECTION DES DONNEES DES PERSONNES SE PRETANT A L'ESSAI

Le respect de la protection des données des personnes se prêtant aux EC doit se faire en accord avec la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

3.3 DECLARATION DES DONNEES DE SECURITE AUX AUTORITES

On entend par données de sécurité :

- les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGI/SUSAR) chez le volontaire sain et le volontaire malade,
- chez le volontaire sain, les effets indésirables graves attendus et tous les autres événements indésirables graves,
- les faits nouveaux,
- les mesures urgentes de sécurité.

Le promoteur déclare les données de sécurité auprès de l'ANSM et, le cas échéant, au CPP, à partir de la date d'autorisation de la recherche en France, c'est-à-dire à compter de l'obtention à la fois de l'autorisation d'EC accordée par l'ANSM et de l'avis favorable rendu par le CPP et ce, sans attendre l'inclusion du premier participant dans l'EC.

3.3.1. DECLARATIONS IMMEDIATES

- Un tableau résumant les obligations de déclaration du promoteur est fourni en **annexe 2** de cet avis aux promoteurs.

3.3.1.1. QUE FAUT-IL DECLARER IMMEDIATEMENT ?

3.3.1.1.1. LES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES INATTENDUS (EIGI OU SUSAR)

- Décision EI et FN (article 4)
- Indication détaillée CT-3 : section 7.4.
-

Le promoteur d'un EC se déroulant dans au moins un lieu de recherche en France, déclare :

- à la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*
- **et en parallèle** à l'ANSM :

1. toutes les suspicions d'EIGI/SUSAR survenant au cours de l'EC concerné (en France et à l'étranger) ;
2. toutes les suspicions d'EIGI/SUSAR liées à la même substance active que celle du ME/IMP de l'EC concerné survenues au cours d'un autre essai mené exclusivement dans un pays tiers à l'UE ou dans un autre Etat membre de l'UE, si ledit essai est :
 - promu par le même promoteur,
 - ou promu 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.

3.3.1.1.2. CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN (VS) EN FRANCE : DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ET DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS

- Article R.1123-54 du CSP
- Décision EI et FN (Article 7).

Sous le terme « volontaire sain (VS) » est désigné ci-après une personne ne présentant aucune affection et qui se prête volontairement à l'EC.

En sus des déclarations des EIGI/SUSAR prévues au paragraphe 3.3.1.1.11, le promoteur **d'un EC mené chez des VS**, se déroulant dans au moins un lieu de recherche en France, déclare à l'ANSM :

- tous les événements indésirables graves
- et tous les effets indésirables graves attendus

survenus en France chez un VS au cours de l'EC concerné.

3.3.1.1.3. LES FAITS NOUVEAUX

- Articles L. 1123-10, R.1123-46, R.1123-49 et R.1123-62 du CSP
- Décision EI et FN (article 9)
- Indication détaillée CT-3 : sections 7.6 et 7.11.4.

La définition du fait nouveau prévue à l'article R.1123-46 (12°) du CSP est rappelée au sein du paragraphe « 1. Définitions ».

Dans le cas des EC portant sur un médicament, il s'agit de toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, à des modifications dans l'administration du ME/IMP, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

En cas de fait nouveau, le promoteur doit en informer sans délai l'ANSM et le CPP concerné.

/! Pour les EC portant sur la première administration d'un ME/IMP chez le VS, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau.

/! En cas de fait nouveau relatif à un EC de première administration d'un ME/IMP chez des VS, le promoteur doit :

- suspendre l'administration ou l'utilisation du ME/IMP chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives,
- prendre des mesures urgentes de sécurité appropriées,
- informer sans délai l'ANSM, le CPP et la ou les Agence(s) Régionale(s) de Santé (ARS) concernée(s) du fait nouveau et le cas échéant, des mesures prises.

A titre d'exemples, peuvent répondre à la définition du fait nouveau :

- a. une augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- b. tout fait concernant le déroulement de l'EC ou le développement du ME/IMP, lorsque ce fait est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants. A titre d'exemple :
 - un événement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de l'EC et qui pourrait modifier le déroulement de cet EC, si cet événement est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants,
 - un risque significatif pour la population de l'EC comme par exemple un manque d'efficacité du ME/IMP utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,
 - des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),
 - un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un EC conduit avec le même ME dans un autre pays par le même promoteur,
 - un EIG lié à un médicament auxiliaire nécessaire à la réalisation de l'EC et sans interaction avec le ME/IMP, si cet événement est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants,
- c. les recommandations du comité de surveillance indépendant [Data Safety Monitoring Board (DSMB)], le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes ;
- d. dans le cas d'EC portant sur un MTI, des informations pertinentes en matière de sécurité (par exemple concernant l'approvisionnement et le don de cellules). Pour plus d'information, le promoteur peut se référer au document relatif aux bonnes pratiques cliniques relatives aux MTI intitulé « Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products » disponible sur internet à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_fr ;
- e. un EIGI/SUSAR relatif au ME/IMP porté à l'attention du promoteur par des notifications spontanées, par des publications ou par des autorités sanitaires, si cet effet indésirable est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants de l'essai concerné. Il s'agit par exemple :
 - d'effets indésirables survenus lors d'un EC effectué (partiellement ou exclusivement) dans l'UE et pour lequel il n'est pas le promoteur,

- d'effets indésirables survenus dans un pays tiers non concerné par un EC, s'agissant d'un médicament qui serait commercialisé dans ce pays mais exclusivement utilisé en tant que ME/IMP dans l'UE.

3.3.1.1.4. LES MESURES URGENTES DE SECURITE

- Articles L. 1123-10 et R. 1123-62 du CSP
- Indication détaillée CT-1 : §142 à 145.

Lorsqu'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu (EIGI/SUSAR) ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le ME/IMP sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent avec mise en danger immédiat, le promoteur et l'investigateur mettent en place des mesures urgentes de sécurité (MUS) afin de protéger les participants contre ce danger immédiat. Les MUS sont prises sans autorisation de l'ANSM ni avis du CPP.

A titre d'exemple, les MUS peuvent consister en l'arrêt des inclusions et la mise en place de mesures de surveillance complémentaires.

Les modalités de mise en place des MUS sont les suivantes :

- dans un 1^{er} temps :
 - le promoteur met en place les MUS immédiatement
 - et, le cas échéant, **pour les essais de 1^{ère} administration d'un médicament menés chez des VS, il doit suspendre immédiatement l'administration du ME/IMP** ;
- dans un 2^{ème} temps, il informe sans délai l'ANSM et le CPP des MUS prises (et les ARS concernées pour les essais portant sur le VS), en précisant les raisons, les mesures prises et le plan d'actions qu'il envisage de mener ;
- dans un 3^{ème} temps, dans un délai de 15 jours maximum suivant l'introduction des MUS, il soumet une demande de modification substantielle (MS) portant sur la mise en place de ces MUS pour autorisation auprès de l'ANSM et pour avis auprès du CPP concerné.

Lors de cette demande de MS, l'ANSM et le CPP évaluent si les MUS qui ont été prises sont acceptables pour la sécurité/protection des sujets dans l'essai (surveillance et information des sujets, modalités d'arrêt de l'administration du ME/IMP par exemple).

3.3.1.2. QUE NE FAUT-IL PAS DECLARER DE FAÇON IMMEDIATE ?

Ne nécessitent habituellement pas de déclaration immédiate de la part du promoteur mais peuvent faire l'objet de notification :

- les suspicions d'effets indésirables non graves du ME/IMP,
- les suspicions d'effets indésirables graves attendus du ME/IMP (à l'exception de la déclaration prévue au paragraphe 3.3.1.1.1.2. pour les EC menés chez des VS),
- les événements indésirables (graves ou non graves) considérés comme non liés au ME/IMP (à l'exception de la déclaration prévue au paragraphe 3.3.1.1.1.2. pour les EC menés chez le VS),
- les événements indésirables liés à un médicament auxiliaire, qui ne résultent pas d'une interaction éventuelle avec le ME/IMP et qui ne portent pas atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche (cf. paragraphe 3.3.1.6.2.).

3.3.1.3. A QUI DECLARER ?

- Articles R. 1123-54, R. 1123-59 et R.1123-62 du CSP
- Décision EI et FN (articles 4, 7 et 9)
- Indication détaillée CT-3 §109.

Le promoteur doit déclarer :

- A la base de données *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)* : les suspicions d'EIGI/SUSAR ;
- A l'ANSM :
 - les suspicions d'EIGI/SUSAR,
 - pour les EC menés chez le VS, les événements indésirables graves et les effets indésirables graves attendus qui sont survenus en France,
 - les faits nouveaux, les mesures urgentes de sécurité ;
- Au CPP concerné : les faits nouveaux, les mesures urgentes de sécurité (cf. paragraphe 3.3.3.) ;
- A/aux ARS compétente(s) pour le/les lieu(x) de recherche concerné(s) : les faits nouveaux concernant les essais menés chez les VS en France ;
- A tous les investigateurs concernés : les informations susceptibles d'affecter la sécurité des personnes se prêtant à l'EC (cf. section 3.4).

3.3.1.4. QUAND DECLARER ?

- Articles R. 1123-54, R. 1123-59 et R.1123-62 du CSP
- Décision EI et FN (articles 5, 7 et 9)
- Indication détaillée CT-3 : sections 7.7. et 7.8.

3.3.1.4.1. CRITERES MINIMUM POUR LA DECLARATION INITIALE D'UNE SUSPICION D'EIGI/SUSAR, D'UNE SUSPICION D'EFFET INDESIRABLE GRAVE ATTENDU OU D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

L'obtention d'informations complètes relatives à la description et l'évaluation d'un événement ou d'un effet indésirable grave peut ne pas être possible dans le temps imparti pour la déclaration initiale aux autorités.

Aussi afin de pouvoir informer les autorités, il est demandé d'établir une première notification (déclaration initiale) dès que le promoteur dispose de l'ensemble des informations/critères mentionné(e)s ci-après, définissant soit une suspicion d'EIGI/SUSAR survenu chez un volontaire sain ou un volontaire malade en France ou à l'étranger, soit un événement indésirable grave ou un effet indésirable grave attendu survenu chez un VS en France :

- a. le nom du ME/IMP suspecté d'avoir entraîné la survenue de l'événement ou de l'effet indésirable ;
- b. l'existence d'une personne ayant présenté l'événement ou l'effet indésirable, identifiable, notamment par son numéro de code identifiant dans l'EC concerné ;
- c. une suspicion d'effet indésirable considéré comme grave et inattendu (EIGI/SUSAR) survenu chez un volontaire sain ou malade en France ou à l'étranger, et **pour les recherches menées chez le VS**, un événement indésirable grave ou un effet indésirable grave attendu ou inattendu survenu chez un VS en France ;
- d. un investigateur ou tout autre notificateur identifiable ;
- e. l'identifiant unique de l'EC (numéro EudraCT, le cas échéant) ;
- f. le numéro du protocole de la recherche attribué par le promoteur ;
- g. une évaluation de la causalité pour les effets indésirables.

3.3.1.4.2. RAPPORT(S) DE SUIVI D'UNE DECLARATION INITIALE DE SUSPICION D'EIGI/SUSAR

Après transmission de la déclaration initiale contenant les critères minimum de déclaration d'une suspicion d'EIGI/SUSAR, le promoteur recherche toute information complémentaire pertinente afin de compléter la déclaration initiale et l'adresse sous forme d'un rapport de suivi, référencé et numéroté selon les mêmes modalités que celle relatives à la déclaration initiale.

Le rapport de suivi d'une suspicion d'EIGI/SUSAR ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie doit être transmis à l'ANSM et complété dans la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*, dans un délai de 8 jours maximum à compter de la déclaration initiale par le promoteur.

Le promoteur doit également transmettre à l'ANSM un rapport de suivi pour les autres suspicions d'EIGI/SUSAR et ce, dans un délai de 8 jours à l'ANSM selon les dispositions du code de la santé publique

Ce délai de 8 jours s'applique au premier rapport de suivi.

Si plusieurs rapports de suivi successifs s'avèrent nécessaires, aucun délai de transmission n'est imposé par la réglementation pour les rapports suivants.

Si le promoteur reçoit de nouvelles informations significatives concernant un EIGI/SUSAR qui a déjà été notifié, le rapport de suivi comprenant ces nouvelles informations doit être élaboré dans un délai de 15 jours maximum à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ces nouvelles informations significatives.

Cas particuliers :

- Des rapports de suivi sont attendus, lorsqu'il est nécessaire d'assurer un suivi de l'évolution à long terme d'une suspicion d'effet indésirable particulier (ex : exposition in utero, effet ayant une potentialité de chronicité ou de séquelles ou d'effet sur la descendance).
- Si après la déclaration initiale, il s'avère que l'effet indésirable ne répond pas à la définition de l'EIGI/SUSAR (par exemple en raison d'une absence de causalité, de gravité ou du caractère « inattendu »), il s'agira alors d'une information pertinente qui aura pour conséquence le déclassement de l'EIGI/SUSAR. Celle-ci fera l'objet d'une déclaration sous forme d'un rapport de suivi.
- Dans le cas où une suspicion d'EIGI / SUSAR a été déclaré initialement comme n'ayant pas entraîné la mort ou mis en danger la vie du participant et qu'il s'avère finalement qu'il a entraîné ou pu entraîner la mort ou la mise en danger de la vie du participant, un rapport de suivi concernant l'EIGI/SUSAR ayant entraîné la mort ou la mise en danger de la vie du participant doit être adressé à l'ANSM et à la base *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*, rapport de suivi qui peut être combiné à la déclaration initiale, si elle n'avait pas encore été transmise.

3.3.1.4.3. DELAIS POUR LA DECLARATION D'UNE SUSPICION D'EIGI/SUSAR

! Les délais mentionnés ci-après sont exprimés en jours calendaires et non en jours ouvrés.

Les suspicions d'EIGI/SUSAR ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie du participant doivent être déclarées :

- sans délai à l'ANSM, c'est-à-dire immédiatement à compter du moment où le promoteur dispose des critères minimum permettant de déclarer une suspicion d'EIGI/SUSAR (cf. paragraphe 3.3.1.4.1.),
- dès que possible et au plus tard dans un délai de 7 jours dans la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*, conformément à la réglementation de l'UE.

Les suspicions d'EIGI/SUSAR autres que celles ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie du participant doivent être déclarées :

- **S'ils sont survenus en France dans un EC mené chez des VS** : **sans délai** à l'ANSM, c'est-à-dire dès connaissance par le promoteur des critères minimum permettant de déclarer une suspicion d'EIGI/SUSAR (cf. paragraphe 3.3.1.4.1) ;
- Dans les autres cas, **dès que possible et au plus tard dans les 15 jours** à compter du moment où le promoteur en a eu connaissance, à l'ANSM et à la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*.

3.3.1.4.4. DELAIS POUR DECLARER LES FAITS NOUVEAUX ET MESURES URGENTES DE SECURITE

- **Les faits nouveaux**, décrits au paragraphe 3.3.1.1.3, doivent être déclarés **sans délai** à l'ANSM et au CPP concerné et, le cas échéant, **pour les EC chez les VS**, aux ARS de tous les lieux de recherche concernés.
Toute information complémentaire pertinente relative à un fait nouveau, doit être transmise dans un nouveau **délai de 8 jours** à compter de la déclaration initiale.
- **Les mesures urgentes de sécurité** décrites au paragraphe 3.3.1.1.4 doivent être déclarées **sans délai** à l'ANSM et au CPP concerné.
- Les MUS doivent être suivies d'une demande de MSA au plus tard dans les **15 jours** suivants.

3.3.1.4.5. DELAIS POUR DECLARER LES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS ET LES AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (EC CHEZ LE VS)

Les suspicions d'effets indésirables graves attendus et tous les autres événements indésirables graves survenus en France lors d'un EC **menée chez des VS**, doivent être déclarés **sans délai** à l'ANSM, c'est-à-dire dès connaissance par le promoteur des critères minimum permettant de déclarer un EIG attendu ou un événement indésirable grave (cf. paragraphe 3.3.1.4.1).

Bien que cela ne soit pas prévu dans le CSP, la déclaration initiale peut donner lieu à des rapports de suivi (déclarations complémentaires) ; aucun délai n'est fixé dans la réglementation pour leur transmission à l'ANSM mais cela doit être réalisé rapidement.

Dans les autres cas, les effets indésirables graves attendus et les événements indésirables graves ne doivent pas faire l'objet d'une déclaration immédiate à l'ANSM (sauf demande expresse de l'ANSM).

3.3.1.5. COMMENT DECLARER ?

- Décision EI et FN (articles 5, 6 et 7)
- Indication détaillée CT-3 : section 7.7.

3.3.1.5.1. FORMAT DES RAPPORTS DE SUSPICION D'EIGI / SUSAR ET MODALITES DE DECLARATION

- Décision EI et FN (articles 5 et 6)
- Indication détaillée CT-3 : section 7.9.

Toute suspicion d'EIGI/SUSAR (mentionnée au paragraphe 3.3.1.1.1.), est déclarée dans la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)* et auprès de l'ANSM selon les modalités suivantes :

- **Transmission électronique dans la base de données Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)**

La transmission électronique dans la base de données Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM) nécessite obligatoirement une inscription préalable du déclarant.

Toute question d'ordre technique concernant la notification dans EVCTM peut être adressée en contactant le service d'assistance de l'EMA accessible via le lien internet <https://servicedesk.ema.europa.eu>.

Pour le codage des EIGI/SUSAR, il est recommandé d'utiliser la dernière version ou la version précédente du dictionnaire MedDRA et le niveau de terminologie le plus bas («low level term»).

Il convient également de se reporter aux versions actualisées des documents suivants :

- « ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide “
accessible via le lien internet : https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf ;
- “Note for guidance Eudravigilance human – Processing of safety messages and individual case safety reports”
accessible via le lien internet https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/note-guidance-eudravigilance-human-processing-safety-messages-individual-case-safety-reports-icsrs_en.pdf .

- **Déclaration auprès de l'ANSM**

Les suspicions d'EIGI/SUSAR doivent être déclarées à l'ANSM :

- sous la forme d'une fiche au format CIOMS I disponible à partir du lien suivant : <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf> ou au format ICSR (R3) tel que prévu dans la recommandation ICH E2B (R3) et utilisé pour la déclaration des EIGI/SUSAR dans la base Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM),
 - par courrier électronique à l'adresse : declarationsusars@ansm.sante.fr,
 - sans utiliser le système de messagerie Eudralink,
 - en respectant les règles de nommage de l'objet de l'e-mail et de la fiche CIOMS ou ICSR (R3) détaillées dans la notice explicative « Déclaration des SUSARs, effets indésirables graves attendus , événements indésirables graves » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux EC de médicaments ;
- !A** Pour les EC menés chez des VS, quelle que soit la phase de l'essai, il existe des modalités spécifiques de nommage de l'objet de l'e-mail (cf. Annexe 2).

3.3.1.5.2. FORMAT DES RAPPORTS DE SUSPICION D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS ET D'EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ET MODALITES DE DECLARATION

- **Déclaration auprès de l'ANSM :**

Les suspicions d'effets indésirables graves attendus et les autres événements indésirables graves survenus en France dans un EC mené chez des VS, doivent être déclarés à l'ANSM :

- sous la forme d'une fiche au format CIOMS (ou ICSR R3),
- par courrier électronique à l'adresse : declarationsusars@ansm.sante.fr,
- sans utiliser la messagerie Eudralink,
- en respectant les règles de nommage de l'objet de l'e-mail et de la fiche CIOMS ou de la fiche ICSR R3 qui sont détaillées dans la notice explicative « Déclaration des SUSARs, effets indésirables graves attendus , événements indésirables graves » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux EC de médicaments.
-

3.3.1.5.3. FORMULAIRE DE DECLARATIONS DE FAITS NOUVEAUX ET MESURES URGENTES DE SECURITE ET MODALITES DE DECLARATION

- Décision EI et FN (article 9).

Le promoteur déclare les faits nouveaux et les MUS :

- **à l'ANSM :**

- par voie électronique, à l'adresse vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr,
- en respectant les règles de nommage de l'objet de l'e-mail qui sont détaillées dans **la notice explicative** « Déclaration des faits nouveaux mesures urgentes de sécurité, rapport annuel de sécurité » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux EC de médicaments.

/ Pour les EC de première administration d'un médicament expérimental menés chez des VS, il existe des modalités spécifiques de nommage de l'objet de l'e-mail (cf. Annexe 2),

- en joignant **le formulaire spécifique** pour la déclaration d'un fait nouveau/MUS à l'ANSM mise en ligne sur son site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux EC de médicaments (Accueil > Activités > Médicaments et... > Avis aux promoteurs - Formulaire). Ce formulaire comprend notamment les informations suivantes :
 1. l'identifiant unique de l'EC (N° EudraCT),
 2. le titre de l'EC,
 3. le numéro de code du protocole attribué par le promoteur,
 4. un résumé du fait nouveau et des mesures urgentes de sécurité appropriées prises par le promoteur, le cas échéant,
 5. toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau.

- **au CPP concerné :**

par voie électronique, au niveau de la plateforme du Système d'information des recherches impliquant la personne humaine (<https://cnriph.sante.gouv.fr>) (dans ce cas, les faits nouveaux (format libre) sont versés dans l'onglet du SI intitulé « autre », le formulaire de déclaration d'un FN/MUS à l'ANSM peut être utilisé pour la déclaration au CPP) ;

- **A/aux ARS de tous les lieux de recherche concernés, lorsque la recherche est menée chez des VS.**

3.3.1.6. GESTION / MODALITES DE DECLARATION PARTICULIERES

3.3.1.6.1. GESTION DES SUSPICIONS D'EIGI/SUSAR, DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS LIES A UN COMPARETEUR OU A UN PLACEBO DU ME TESTE

- Article L. 5121-1-1 du CSP
- Indication détaillée CT-3 : section 7.11.2.

Les médicaments comparateurs et les placebos étudiés dans l'EC en comparaison du ME/IMP testé répondent à la définition de médicaments expérimentaux.

Les événements liés à un placebo ne satisfont pas habituellement les critères d'un effet indésirable grave attendu ou inattendu et par conséquent ne requièrent pas de déclaration immédiate. Cependant, si des suspicions d'EIGI/SUSAR ou d'effet indésirable grave attendu sont associées au placebo étudié dans (par exemple réaction due à un excipient ou une impureté au niveau du placebo), il appartient alors au promoteur de les déclarer conformément aux dispositions de déclaration d'un EIGI/SUSAR.

Le promoteur doit donc déclarer :

- à l'ANSM et à la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*, toutes les suspicions d'EIGI / SUSAR liées au comparateur (même s'il bénéficie d'une AMM) ou, le cas échéant, au placebo ;
- à l'ANSM, les suspicions d'effets indésirables graves attendus et les événements indésirables graves liés au comparateur ou, le cas échéant, au placebo, survenus en France, dans un EC mené chez des VS.

En outre, le cas échéant, si le médicament utilisé comme comparateur dispose d'une AMM, il est recommandé que ces informations soient transmises par le promoteur au titulaire de l'AMM du médicament autorisé concerné et qu'il l'informe de sa déclaration à l'ANSM.

Dans tous les cas, la déclaration des suspicions d'effets /événements indésirables précités doit être faite uniquement par le promoteur.

3.3.1.6.2. GESTION DES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES A UN MEDICAMENT AUXILIAIRE

- Indication détaillée CT-3 : sections 2, 7.2., 7.6. et 7.11.3.

Un médicament auxiliaire (MA), défini à l'article L. 5121-1-1 du CSP, est un médicament utilisé pour les besoins de l'EC, conformément au protocole, mais non comme ME/IMP (c. à d. médicament expérimenté, médicament comparateur, placebo).

Une réaction grave, nocive et non désirée à un MA pris par une personne se prêtant à l'EC et qui ne résulte pas d'une interaction éventuelle avec le ME/IMP n'est, par définition, pas un EIGI/SUSAR donc ne doit pas être notifiée comme tel.

⚠ Si l'EIG rapporté avec un MA est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes se prêtant à l'EC, il répond à la définition d'un fait nouveau et devra faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM en tant que fait nouveau (cf. paragraphe 3.3.1.1.3.).

⚠ Une réaction grave nocive et non désirée à un MA pris par une personne se prêtant à l'EC et qui résulterait d'une interaction éventuelle avec le ME/IMP doit être considérée comme un EIG du ME/IMP et faire l'objet des déclarations réglementaires requises à l'ANSM et, le cas échéant, à la base européenne EVCTM (déclaration EIGI/SUSAR et déclaration EIG attendus et EvIG survenus en France s'il s'agit d'un EC chez le VS).

Si les règles de pharmacovigilance établies par la directive 2001/83/CE et par le règlement CE n°726/2004 ne s'appliquent pas aux effets indésirables rapportées avec des MA, les investigateurs et les promoteurs sont toutefois encouragés dans les cas où le MA est un médicament disposant d'une AMM, à notifier les suspicions d'effet indésirable lié audit MA, au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables mis en ligne par le ministère chargé de la santé signalement-sante.gouv.fr

3.3.1.6.3. IDENTIFICATION DES DOUBLONS PARMIS LES SUSPICIONS D'EIGI / SUSAR

Les rapports de suspicions d'EIGI/SUSAR, initiaux et de suivi, doivent contenir suffisamment d'informations pour permettre l'identification des doublons. En particulier, le code d'identification dans l'EC du participant qui a présenté cet effet indésirable doit être unique pour un même EC, quel que soit le nombre d'EIGI/SUSAR présentés et le moment où ils sont survenus.

Lorsque le promoteur identifie la présence d'un doublon, il doit en informer l'ANSM et la base de données européenne *Eudravigilance - Module essais cliniques (EVCTM)*.

3.3.1.6.4. GESTION DES EFFETS/EVENEMENTS INDESIRABLES DANS LES ESSAIS CLINIQUES MENES EN INSU

- Décision EI et FN (article 8)
- Indication détaillée CT-3 : section 7.11.1.

En cas d'EC mené en insu, lorsqu'un événement indésirable peut être un EIGI/SUSAR, le promoteur lève l'insu uniquement pour la personne chez qui est survenu l'EIGI/SUSAR préalablement à la déclaration de l'EIGI/SUSAR et ce, afin de déterminer le ME/IMP en cause.

La levée d'insu des EIGI/SUSAR par l'investigateur ne devra se faire que si cela est nécessaire à la sécurité des personnes se prêtant à l'EC.

Il est également recommandé, lorsque cela est possible et approprié, de maintenir l'insu pour les personnes chargées de la mise en œuvre de l'EC et pour celles responsables de l'analyse des données ou de l'interprétation des résultats finaux de l'EC.

Trois situations résultant de la levée de l'insu sont à envisager par le promoteur :

- a) si le ME/IMP administré est le médicament expérimenté : le cas sera donc à déclarer comme suspicion d'EIGI/SUSAR ;
- b) si le ME/IMP administré est le comparateur : le caractère inattendu de l'effet indésirable devra être réévalué par rapport au document de référence identifié dans le protocole pour le comparateur.
 - S'il s'agit d'un EIG inattendu, il sera à déclarer comme un EIGI/SUSAR.
 - S'il s'agit d'un EIG attendu, il sera à déclarer à l'ANSM uniquement dans le cas où il s'agit d'une recherche menée chez des VS et d'un effet survenu en France ;
- c) Si le ME/IMP administré est le placebo : les événements liés à un placebo ne satisfont pas habituellement les critères d'un EIG et par conséquent ne requièrent pas de déclaration, sauf dans les situations suivantes :
 - si des suspicions d'EIGI/SUSAR sont reliées au placebo (par exemple effet dû à un excipient ou une impureté), il appartient au promoteur de les déclarer comme EIGI/SUSAR,
 - en outre, s'il s'agit d'une recherche menée chez des VS : tout événement indésirable grave attendu ou tout effet indésirable grave survenus en France chez une personne ayant reçu le placebo doit être déclaré à l'ANSM.

3.3.1.6.5. GESTION DES EFFETS/EVENEMENTS INDESIRABLES DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE MORBI-MORTALITE

- Décision EI et FN (article 8)
- Indication détaillée CT-3 : section 7.11.1.

A titre exceptionnel, en cas d'EC portant sur une pathologie à forte mortalité et/ou morbidité, lorsque le critère d'évaluation de l'EC, tel que défini dans le protocole, pourrait être aussi un EIGI/SUSAR, et que la levée de l'insu en cas de suspicion d'EIGI/SUSAR pourrait compromettre la validité scientifique de l'essai, le promoteur peut solliciter l'accord de l'ANSM, soit en amont de la demande d'AEC, soit lors de la demande d'autorisation d'EC dans le courrier de demande d'AEC, afin de ne pas déclarer les EIGI/SUSAR selon les modalités prévues par la réglementation mais selon des modalités particulières de levée de l'insu et de déclaration des EIGI/SUSAR qui doivent être définies précisément dans le protocole de la recherche ou dans un document qui y est joint.

Pour ce type d'EC, un comité de surveillance indépendant (CSI)/data safety monitoring committee (DSMB) est mis en place par le promoteur. Sa composition et ses modalités de fonctionnement sont décrites dans le protocole. Ce comité est chargé d'examiner, de manière régulière et quand cela est nécessaire, les données de sécurité en cours d'EC et de faire des recommandations au promoteur quant à la poursuite, la modification ou l'arrêt de l'essai.

A cet égard, l'EMA a publié des recommandations européennes relatives aux comités de surveillance indépendants à l'attention des promoteurs intitulées « *Guideline on data monitoring committees, EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr* » accessibles via le lien internet suivant :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf

L'ANSM peut demander à avoir accès aux décisions ou recommandations du comité de surveillance indépendant ainsi qu'aux éléments sur lesquels s'est appuyé ce comité pour rendre toute décision ou faire toute recommandation.

⚠ Lorsque l'avis du CSI/DSMB et ses recommandations font suite à la mise en évidence de données susceptibles de remettre en cause la sécurité des participants de l'EC, ces informations doivent être notifiées sans délai par le promoteur à l'ANSM et au CPP concerné en tant que fait nouveau (cf. paragraphes 3.3.1.1.3. ; 3.3.1.4.4. et 3.3.1.1.5.3.).

Dans ces mêmes études, les suspicions d'EIGI/SUSAR qui ne sont pas des critères d'évaluation de la recherche, doivent être déclarées selon les modalités habituelles prévues par la réglementation.

3.3.2. RAPPORTS ANNUELS DE SECURITE

- Article R. 1123-61 du CSP
- Indication détaillée CT-3 : section 8.

Les abréviations RAS/DSUR/ASR désignent chacune le rapport annuel de sécurité ; ce sont les termes « rapport annuel de sécurité » ou « RAS » qui seront utilisés dans la suite du présent texte.

Les promoteurs doivent transmettre une fois par an ou sur demande, à l'ANSM et au CPP concerné, un rapport annuel de sécurité (RAS) prenant en compte toutes les informations de sécurité disponibles pour l'EC en cours en France.

Le RAS est transmis à l'ANSM et au CPP pendant toute la durée de l'EC en France, c'est-à-dire jusqu'à la date de fin de l'EC en France. Pour rappel la date de fin d'EC est définie dans le CSP comme le terme de la participation de la dernière personne qui se prête à l'EC ou le cas échéant, le terme défini dans le protocole.

Si le ME/IMP testé est utilisé dans plusieurs EC conduits par le même promoteur, il est recommandé de soumettre un seul RAS pour tous les EC.

Pour un EC comparant le ME/IMP à un comparateur ou un placebo, il n'est pas requis de soumettre un RAS séparé pour le comparateur ou le placebo ; en revanche toute information de sécurité pertinente relative au comparateur ou au placebo doit être intégrée dans le RAS soumis pour l'EC concerné.

⚠ Lorsque la fin définitive de l'EC intervient, la publication des résultats de l'EC sur la base EudraCT ne saurait dispenser le promoteur d'adresser à l'ANSM et au CPP, le dernier RAS si l'étude vient de se terminer en France.

3.3.2.1. MODALITES DE DECLARATION DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

Le RAS est adressé par voie électronique :

- à l'ANSM :
 - par courrier électronique à l'adresse vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr selon les modalités précisées dans la notice explicative « Déclaration des faits nouveaux, mesures urgentes de sécurité, rapport annuel de sécurité » diffusée sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux essais cliniques de médicaments ;
- au CPP :
 - via la plateforme internet du SI des RIPH en sélectionnant l'onglet « autre », si le RAS a une taille inférieure à 10 Mo,
 - ou par courrier électronique si le RAS est de taille supérieure ou égale à 10 Mo.

3.3.2.2. CONTENU DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

Le RAS comprend notamment la liste de tous les événements indésirables graves, la liste de toutes les suspicions d'effet indésirable grave et une analyse de ces informations au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. S'agissant du contenu détaillé du RAS, il convient de se référer :

- aux indications détaillées intitulées « *ICH Topic E2F – Development Safety Update Report* » disponibles à l'adresse internet suivante :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf

- et au document intitulé « Questions and Answers to the Annual Safety Report Frequently asked questions regarding the Development Safety Update Report (DSUR) » disponible sur le site de l'HMA à partir du lien suivant

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2011_12_22_Q_A_DSUR.pdf.

Le RAS précise les IRS (cf. paragraphe 3.2.3) qui sont effectives au départ de la période couverte par le rapport.

Si des changements notables sont apportés aux IRS durant la période couverte par le RAS :

- cela doit être indiqué dans le RAS,
- les IRS révisées doivent être présentées en annexe du RAS, en plus des IRS effectives au départ de la période couverte par le rapport.

En dépit des changements apportés aux IRS, les IRS effectives au départ de la période couverte par le RAS serviront d'IRS jusqu'à la fin cette même période. Il est donc vivement recommandé d'actualiser la section de la BI dédiée aux IRS à l'occasion du dépôt du RAS à l'ANSM (cf. paragraphe 3.2.3.).

⚠ Cas particulier des EC de courte durée :

Si la durée de l'EC est inférieure à un an, le promoteur n'a pas à établir un RAS.

Toutefois, si plusieurs EC de courte durée ont été réalisés pendant cette même période, il est recommandé de soumettre un RAS aux Etats membres concernés, ce qui permet une évaluation d'informations exhaustives sur la sécurité du ME/IMP.

3.3.2.3. PERIODE COUVERTE ET DELAI DE TRANSMISSION DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

3.3.2.3.1. Cas général : le promoteur mène un ou plusieurs EC sur le territoire européen avec un ME/IMP donné et celui-ci soit ne dispose pas d'une AMM, soit dispose d'une AMM (dans un Etat membre de l'UE) mais le promoteur n'en est pas le titulaire.

Dans ce cas, la date de début de la période couverte par le RAS est calculée à partir de la date de la première autorisation de l'EC délivrée par une autorité compétente, qu'il s'agisse d'un Etat membre de l'UE ou d'un pays tiers. Cette date correspond en anglais à la *Development International Birth Date* ou **DIBD**.

La date de clôture ou *data lock point (DLP)* du RAS correspondant à la date limite pour inclure des données dans le RAS, est définie comme l'anniversaire de la DIBD moins un jour. Toutefois, pour des raisons de simplification administrative, il est possible de définir la date de clôture comme le dernier jour du mois précédant l'anniversaire de la DIBD.

Le promoteur transmet le RAS dans les **60 jours** qui suivent sa date de clôture, ou sur demande de l'ANSM.

Exemple :

Date de première autorisation de l'essai (DIBD) : 15/09/2016 ;

Date de clôture (DLP) du rapport :

- cas n°1 : 15/09 moins un jour, soit le 14/09 / période couverte par le rapport annuel de sécurité : 15/09 de l'année N au 14/09 de l'année N+1 ;

Ou

- cas n°2 : dernier jour du mois précédant le mois de septembre, soit le 31/08 / période couverte par le rapport annuel de sécurité : 15/09 de l'année N au 31/08 de l'année N+1 (puis 01/09 de l'année N+1 au 31/08 de l'année N+2).

Date limite de transmission du rapport :

- cas n°1 : 14/11 de l'année N+1 ;

Ou

- cas n°2 : 31/10 de l'année N+1.

Date de fin de l'EC en France : 05/11/2018 ;

Période couverte par le dernier rapport à soumettre à l'ANSM si l'essai continue dans d'autres Etats :

01/09/2018 (ou 15/09/2018) au 31/08/2019 (ou 14/09/2019), transmis au plus tard le 31/10/2019 (ou 14/11/2019).

Période couverte par le dernier rapport à soumettre à l'ANSM s'il s'agit de la fin définitive de l'essai dans tous les centres dans le monde :

01/09/2018 (ou 15/09/2018) au 05/11/18, transmis au plus tard le 05/01/2019.

3.3.2.3.2. Cas particuliers :

- lorsque le promoteur conduit un seul ou plusieurs EC avec le même ME/IMP et que celui-ci bénéficie déjà d'une AMM dans un Etat membre de l'UE et s'il en est le titulaire : la date de clôture du rapport peut alors être calculée sur la base de la date internationale de délivrance de la première AMM dans le monde, appelée « *International Birth Date* » ou IBD ;
- lorsque le promoteur conduit plusieurs EC avec un ME/IMP étudié qui se voit octroyer une AMM dans un Etat membre de l'UE pendant la recherche, et s'il en est le titulaire, la date de clôture du rapport peut également être re-calculée sur la base de la date internationale (IBD) de délivrance de la première AMM de ce médicament dans le monde.

Dans ces deux cas, il peut être utile de prévoir des rapports de jonction pour aligner les différentes dates. En aucun cas, la période couverte par le RAS ne devra être supérieure à un an. Il est à noter que les RAS et les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) doivent rester des documents séparés.

Exemple :

Date de première autorisation de l'essai (DIBD) : 15/09/2016 ;

Date d'AMM du médicament expérimental (IBD) : 10/12/2017 ;

Date de clôture (DLP) du premier rapport :

- **cas n°1 :** 15/09/2017 moins un jour, soit le 14/09/2017 / période couverte par le rapport annuel de sécurité : 15/09/2016 au 14/09/2017 ;

Ou

- **cas n°2** : dernier jour du mois précédent le mois de septembre, soit le 31/08/2017 / période couverte par le rapport annuel de sécurité : 15/09/2016 au 31/08/2017 ;

Date de clôture (DLP) du deuxième rapport (rapport de jonction) :

IBD moins un jour, soit le 09/12/2017 / période couverte par le deuxième rapport annuel de sécurité : 15/09/2017 au 09/12/2017 (cas n°1) ou 01/09/2017 au 09/12/2017 (cas n°2) ;

Période couverte par le troisième rapport :

10/12/2017 au 09/12/2018.

3.3.3. DECLARATIONS AU CPP

- Articles R. 1123-59 et R.1123-61 du CSP
- Décision EI et FN (article 9).

Le promoteur doit transmettre au CPP concerné :

- sans délai : tout fait nouveau (cf. paragraphe 3.3.1.1.3).
- une fois par an pendant toute la durée de l'EC en France : un rapport annuel de sécurité (cf. paragraphe 3.3.2).

Le CPP n'est pas destinataire des déclarations de suspicions d'EIGI/SUSAR ni des événements/effets indésirables graves chez les VS.

3.4. COMMENT LE PROMOTEUR INFORME LES INVESTIGATEURS ?

- Article R. 1123-52 du CSP
- Indication détaillée CT-3 : sections 7.10. et 7.11.1.

Le promoteur doit informer tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, notamment toute information pertinente résultant de l'analyse des suspicions d'EIGI / SUSAR qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes (soit après réception d'un rapport individuel, soit après examen des données globales) ou en cas de survenue d'un fait nouveau ayant un impact sur la conduite de l'EC ou sur le projet de développement, y compris la suspension du programme d'étude ou la décision d'amender le protocole pour des raisons de sécurité.

Dans tous les cas, les informations devraient être concises et pratiques.

Par exemple, si cela est approprié, l'information peut être regroupée et présentée sous forme de liste de suspicions d'EIGI/SUSAR, selon une périodicité adaptée à la nature du projet en développement et du nombre de cas de suspicions d'EIGI/SUSAR. Cette liste est accompagnée d'un résumé du profil de sécurité actualisé du ME/IMP et d'une analyse du rapport bénéfice/risque actualisé de l'essai.

Dans le cas d'EC menés en insu, cette liste présente les données de toutes les suspicions d'EIGI/SUSAR, quel que soit le médicament administré (expérimenté, comparateur ou placebo). Ainsi, l'insu est maintenu, permettant d'éviter de révéler des informations aux investigateurs concernant l'identification du médicament, sauf si la communication d'informations en ouvert est jugée nécessaire pour des raisons de sécurité.

3.5. DECLARATION DES DONNEES DE SECURITE APRES LA FIN DE L'ESSAI DANS L'UNION EUROPEENNE

- Article R. 1123-67 du CSP
- Indication détaillée CT-3 : sections 4.4. et 7.4.3.2. (paragraphe 80).

La fin de l'EC en France correspond généralement à la date de la dernière visite de la dernière personne qui se prête à la RIPH, ou bien à une autre définition de la fin de l'EC attribuée par le promoteur qui doit être précisée dans le protocole de l'EC.

L'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les participants de l'EC pour détecter les événements indésirables une fois l'EC terminé, sauf indication contraire dans le protocole.

Toutefois, s'il a connaissance d'événements indésirables graves potentiellement reliés à la recherche, il doit les notifier au promoteur (cf. paragraphe 2.1.).

Les EIGI/SUSAR recensés après la fin de l'EC et portés à la connaissance du promoteur, doivent être transmis par le promoteur à la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)* par voie électronique et déclarés en parallèle à l'ANSM (cf. paragraphe 3.3.).

En outre, tout fait nouveau tel que défini à l'article R.1123-46 du CSP (cf. paragraphe 1.), doit être rapporté sans délai par le promoteur à l'ANSM avec les actions proposées. Si l'ANSM estime que les mesures proposées sont insuffisantes, elle peut prescrire au promoteur les mesures appropriées.

3.6. CAS PARTICULIER D'UN ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT SANS ADMINISTRATION DE CE MEDICAMENT DANS LE CADRE DE CET ESSAI

- Annexe 8 de l'Avis aux promoteurs d'EC de médicament – Tome I.

Certains EC peuvent porter sur un ME/IMP sans qu'il y ait administration de ce ME/IMP au cours de l'EC.

C'est le cas d'un EC portant sur le suivi d'un médicament (étude de suivi à long terme d'efficacité et/ou de sécurité d'un MTI par exemple) qui a été administré lors d'un EC précédent à la fin duquel il est prévu de ne plus traiter les patients avec ce médicament mais de poursuivre le suivi de ce médicament dans le cadre d'un nouvel EC.

Dans l'annexe 8 du Tome I de l'Avis aux promoteurs d'EC de médicaments, sont précisées les conditions permettant de déterminer si une telle recherche répond aux critères d'une recherche interventionnelle, telle que mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 du CSP. Dans ce cas, les règles de vigilance qui s'appliquent à cette recherche, correspondent à celles prévues dans les dispositions du CSP telles qu'issues de l'ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016.

Par conséquent, le promoteur d'un tel EC est soumis aux obligations de recueil, d'évaluation et de déclaration des données de vigilance de l'EC détaillées au sein du présent document, pour le ME/IMP concerné par cet EC même s'il n'est pas administré aux personnes s'y prêtant.

4. ROLE DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)

- Articles L. 1123-11, R.1123-47 et R. 1123-48 du CSP.

L'ANSM peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur l'EC.

L'ANSM a aussi un pouvoir de police sanitaire.

Ainsi, en cas de risque pour la santé publique, d'absence de réponse du promoteur ou si l'ANSM estime que les conditions dans lesquelles l'EC est mis en œuvre ne correspondent plus aux conditions décrites dans la demande d'autorisation d'EC ou ne respectent pas les dispositions du CSP relatives aux EC, elle peut à tout moment demander :

- à modifier les modalités de réalisation de la recherche ou tout document relatif à la recherche,
- à suspendre ou interdire cette recherche.

Concernant la vigilance des EC, l'ANSM :

- met en œuvre le système de vigilance relatif aux EC,
- prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes,
- s'assure que toutes les suspicions d'EIGI/SUSAR survenues en France et portées à sa connaissance par le promoteur sont enregistrées et introduites dans la base de données européenne *Eudravigilance – Module essais cliniques (EVCTM)*,
- est en contact avec les autorités compétentes des autres Etats membres de l'UE.

L'investigateur est tenu de notifier au promoteur :

Données de sécurité de l'EC	Obligations de notification de l'investigateur		
	Référence	Délai	Destinataire
<p>Événement indésirable non grave et résultats d'analyse anormaux déterminants pour l'évaluation de la sécurité</p> <p><i>y compris les suspicions d'effet indésirable</i></p> <p><i>(paragraphes 2.2, 2.3 et 3.2)</i></p>	<p>CSP</p> <p>article R.1123-49</p>	<p>Selon le protocole</p>	<p>Promoteur</p>
<p>Événement indésirable grave</p> <p><i>y compris les suspicions d'effet indésirable grave et les événements médicaux importants</i></p> <p><i>(paragraphes 2.1 et 2.2)</i></p>	<p>CSP</p> <p>article R.1123-49</p> <p>CT-3 § 4.3.1</p>	<p>Sans délai</p> <p><i>(ou dans le délai mentionné dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur)</i></p>	<p>Promoteur</p>

ANNEXE 2	OBLIGATIONS DE DECLARATION IMMEDIATE DU PROMOTEUR (EN DEHORS DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE)
----------	---

1. Pour tous les EC, qu'ils soient menés chez des volontaires malades (VM) ou chez des volontaires sains (VS), le promoteur doit notifier :

Les suspicions d'effet indésirable grave inattendu (EIGI ou SUSAR) survenues en France et en dehors du territoire national :

- au cours de l'EC concerné ;

- liées à la même substance active, survenues au cours d'un autre EC (mené dans un autre Etat membre ou hors UE) promu par le même promoteur ou un autre promoteur appartenant à la même société mère ou lié par un accord.

A qui déclarer ? <i>(paragraphe 3.3.1.3.)</i>	Quand ? <i>(paragraphe 3.3.1.4.)</i>	Comment ? <i>(paragraphe 3.3.1.5.)</i>	
		Moyen	Format
ANSM	Décès ou mise en danger de la vie du participant : sans délai + rapport de suivi dans les 8 j. suivants	e-mail : declarationsusars@ansm.sante.fr Modalités : cf. Note explicative « Déclaration des SUSARs, effets indésirables graves attendus et événements indésirables graves » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux essais cliniques de médicaments	Fiche CIOMS I ou Fiche ICSR (R3) (format PDF)
	Autres situations : <u>au plus tard dans un délai de 15 j.</u> ou sans délai pour les EIGI/SUSARs survenus en France dans un essai mené chez des VS + rapport de suivi dans les 8 j. suivants		
Eudravigilance module EC (EVCTM)	Cf. l'indication détaillée CT-3 et le site https://eudravigilance.ema.europa.eu		

2. En outre, pour les EC menés chez des volontaires sains (VS), le promoteur doit notifier :

Les effets indésirables graves attendus et tous les autres événements indésirables graves survenus chez le volontaire sain en France au cours de l'EC concerné (en sus des déclarations des EIG/SUSAR)

A qui déclarer ? (paragraphe 3.3.1.3.)	Quand ? (paragraphe 3.3.1.4.)	Comment ? (paragraphe 3.3.1.5.)	
		Moyen	Format
ANSM	Sans délai	<p>e-mail : declarationsusars@ansm.sante.fr</p> <p>Modalités :</p> <p>cf. Note explicative « Déclaration des SUSARs, effets indésirables graves attendus et événements indésirables graves » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux essais cliniques de médicaments</p>	<p>Fiche CIOMS</p> <p>ou</p> <p>Fiche ICSR (R3) (Format PDF)</p>

3. Pour tous les EC qu'ils soient menés chez des VS ou des VM, le promoteur doit notifier :

Les faits nouveaux avec ou sans mesure(s) urgente(s) de sécurité

Dans le cas d'un EC portant sur un médicament, il s'agit de toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, à des modifications dans l'administration du ME/IMP, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

Pour les EC portant sur la première administration d'un médicament chez des volontaires sains (VS) :

- tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau
- en sus de la déclaration du fait nouveau, le promoteur doit :
 - suspendre l'administration du médicament expérimental dans l'attente de l'adoption de mesures définitives
 - mettre en place des mesures urgentes de sécurité (MUS) appropriées

A qui déclarer ? <i>(paragraphe 3.3.1.3.)</i>	Quand ? <i>(paragraphe 3.3.1.4.)</i>	Comment ? <i>(paragraphe 3.3.1.5.)</i>	
		Moyen	Format
ANSM (essais VM et VS)	Sans délai (+ informations complémentaires pertinentes dans les 8 jours)	<p>e-mail :</p> <p>vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr</p> <p>Modalités : cf. Note explicative « Déclaration des faits nouveaux, mesures urgentes de sécurité » disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux essais cliniques de médicaments</p> <p>/\! Modalités spécifiques pour tous les essais de 1^{ère} administration d'un médicament expérimental menés chez des VS</p>	<p>Formulaire de déclaration d'un fait nouveau / MUS disponible sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux essais cliniques de médicaments (Accueil > Activités > Médicaments et... > Avis aux promoteurs – Formulaires)</p>
ARS des lieux de recherche concernés (essais VS)		Cf. ARS concernée(s)	