

**AVIS AUX  
PROMOTEURS**

**ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS  
RELEVANT DU REGLEMENT EUROPEEN  
N° 536/2014**

**PARTIE V**

**VIGILANCE DES ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENT :  
NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES (GRAVES), DES EFFETS  
INDESIRABLES GRAVES ET INATTENDUS, DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE**

# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES ACRONYMES</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>1. PREAMBULE</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>2. DEFINITIONS</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>3. NOTIFICATION PAR L'INVESTIGATEUR DES EVENEMENTS INDESIRABLES AU PROMOTEUR</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>4. NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR DES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES ET INATTENDUS (EIGI/SUSAR)</b> .....                                     | <b>6</b>  |
| 4.1. DONNEES A DECLARER DANS LA BASE EUDRAVIGILANCE ET MODALITES DE DECLARATION .....  | 6         |
| 4.2. DELAIS DE NOTIFICATION DES SUSPICIONS D'EIGI .....  | 7         |
| 4.3. RAPPORT DE SUIVI D'UN RAPPORT INITIAL DE SUSPICION D'EIGI .....   | 7         |
| 4.4. NOTIFICATIONS CONCERNANT LES MEDICAMENTS AUXILIAIRES .....  | 8         |
| 4.5. ÉVENEMENTS INDESIRABLES ET CAUSALITE.....   | 8         |
| 4.6. CARACTERE «ATTENDU» OU «INATTENDU» DE L'EIG ET INFORMATIONS DE REFERENCE SUR LA SECURITE (IRS) .....  | 8         |
| 4.7. CRITERES MINIMUMS POUR LA NOTIFICATION DES SUSPICIONS D'EIGI .....  | 9         |
| 4.8. ADMINISTRATION DE TRAITEMENT COMPORTANT UNE LEVEE DE L'INSU.....  | 9         |
| <b>5. AUTRES OBLIGATIONS DE NOTIFICATION DE DONNEES DE SECURITE POUR LES PROMOTEURS CONDUISANT DES ESSAIS CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS EN FRANCE</b> ..... | <b>10</b> |
| 5.1. DISPOSITIONS DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE .....   | 10        |
| 5.2. MODALITES DE DECLARATION A L'ANSM DES DONNEES DE SECURITE RELATIVES AUX ESSAIS CLINIQUES MENES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS. ....                     | 11        |
| <b>6. NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE</b> .....  | <b>11</b> |
| 6.1. CONTENU DU RAS .....  | 12        |
| 6.2. PERIODE COUVERTE PAR LE RAS.....  | 12        |
| 6.3. A PROPOS DES IRS CONTENUES DANS LE RAS.....   | 13        |

## LISTE DES ACRONYMES

|         |   |
|---------|---|
| AEC     | Autorisation d'essai clinique   |
| ANSM    | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé   |
| BI      | Brochure pour l'investigateur   |
| CE      | Commission européenne   |
| CSI     | Comité de surveillance indépendant de l'EC  |
| CSP     | Code de la santé publique   |
| CTIS    | Clinical Trial Information System   |
| DIBD    | Development International Birth Date  |
| DLP     | Data Lock Point = Date de clôture du RAS  |
| EC      | Essai clinique  |
| EIG     | Effet indésirable grave   |
| EIGI    | Effet indésirable grave et inattendu = SUSAR (en anglais)   |
| EM      | Etat membre de l'UE   |
| EMA     | Agence européenne des médicaments   |
| IBD     | International Birth Date  |
| IRS/RSI | Informations de référence sur la sécurité/Reference Safety Information  |
| MA      | Médicament auxiliaire   |
| ME      | Médicament expérimental   |
| EUCT    | Identifiant unique européen d'essai clinique de médicament  |
| RAS/ASR | Rapport annuel de sécurité/ Annual Safety Report  |
| RCP     | Résumé des caractéristiques du produit  |
| REC     | Règlement européen (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. |
| PSUR    | Rapport périodique actualisé de sécurité  |
| SUSAR   | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction = EIGI (en français)  |
| UE      | Union européenne  |
| VS      | Volontaire sain   |

# 1. PREAMBULE

Cette partie de l'avis aux promoteurs rappelle les dispositions du REC (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>) en matière de vigilance des EC de médicament (chapitre VII et Annexe III) et décrit les modalités de déclaration des données de vigilance [événements indésirables (graves), effets indésirables graves et inattendus (EIGI), rapport annuel de sécurité (RAS)] applicables à compter du 31 janvier 2022 pour tous les nouveaux EC autorisés selon le REC. Les promoteurs doivent aussi se référer à la section 7 « Safety Reporting » du document Q&A du REC ([https://ec.europa.eu/health/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112\\_en](https://ec.europa.eu/health/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en)).

Cette partie ne traite pas des obligations incombant aux promoteurs relatives à la sécurité des participants et définies au chapitre VIII du REC (notamment en cas d'événements inattendus autres que des EIGI, et de mesures urgentes de sécurité). Ces dernières sont traitées dans la partie VI du présent avis aux promoteurs.

La base de données européenne dans laquelle les promoteurs enregistrent les EIGI demeure la base de données Eudravigilance - module EC établie par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Le règlement d'exécution (UE) du 7 janvier 2022 ([https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2022.005.01.0014.01.ENG](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2022.005.01.0014.01.ENG)) portant modalités d'application du REC décrit les règles et procédures de coopération entre les EM dans le cadre de l'évaluation des données de sécurité des EC conformément aux dispositions des articles 42 et 43 du REC. A cet égard, l'ANSM coopère avec les autres EM à l'évaluation de la sécurité des EC multicentriques européens.

De plus, en cas de risque pour les personnes se prêtant à un EC se déroulant en France, l'ANSM peut prendre toute décision urgente de police sanitaire conformément à l'article 77 du REC.

En outre seront précisées dans ce document les dispositions issues de l'article L. 1121-4 du CSP visant à renforcer en France la vigilance des EC et la sécurité des volontaires sains se prêtant à des EC, qui s'appliquent également aux EC autorisés selon le REC et qui sont menés en France chez des volontaires sains.

## 2. DEFINITIONS

| Conformément à l'article 2 du REC

**Evènement indésirable** : toute manifestation nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement.

**Evènement indésirable grave** : toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une incapacité durable ou important(e), entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort.

Remarque : certains événements médicaux peuvent mettre en danger la personne se prêtant à un EC 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. (Cf. Q&A du REC, point 248).

**Effet indésirable grave et inattendu** : un effet indésirable grave dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité.

**Médicament expérimental** : un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, au cours d'un EC.

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

### 3. NOTIFICATION PAR L'INVESTIGATEUR DES EVENEMENTS INDESIRABLES AU PROMOTEUR

| Conformément à l'article 41 du REC :

L'investigateur :

- enregistre les **événements indésirables et les résultats d'analyse anormaux** définis par le promoteur dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité et les documente (sauf dispositions contraires dans le protocole)
- et les notifie au promoteur conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.

L'investigateur notifie au promoteur :

- tous les **événements indésirables graves** survenant chez les participants qu'il a traités dans le cadre de l'EC, sauf dispositions contraires dans le protocole,
- sans retard indu et au plus tard dans un délai maximal de 24 heures après avoir eu connaissance de ces événements, à moins que, pour certains événements indésirables graves, le protocole ne stipule qu'aucune notification immédiate n'est requise.

Le cas échéant, l'investigateur transmet un rapport de suivi au promoteur afin de lui permettre d'évaluer si l'événement indésirable grave a une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'EC.

Le promoteur tient un registre détaillé de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par l'investigateur.

Si l'investigateur prend connaissance d'un événement indésirable grave, dont on suspecte qu'il a un lien de causalité avec le médicament expérimental (ME), survenant après la fin de l'EC chez un participant qu'il a traité, il en informe le promoteur dans les meilleurs délais et sans retard indu.

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

## 4. NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR DES SUSPICIONS D'EFFETS INDESIRABLES GRAVES ET INATTENDUS (EIGI/SUSAR)

Cette section de l'avis aux promoteurs est à lire en lien avec la section 7C du document Q&A du REC.

### 4.1. Données à déclarer dans la base Eudravigilance et modalités de déclaration

Conformément à l'article 42(1) du REC :

Le promoteur d'un EC conduit en France, et éventuellement dans d'autres EM ou pays tiers, notifie (sans retard indu et au plus tard dans les délais précisés au paragraphe 4.2 ci-après) à la base de données Eudravigilance, toutes les informations pertinentes sur les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGI / SUSAR en anglais) suivantes :

- a) toutes les suspicions d'EIGI à des ME survenant dans le cadre dudit EC, qu'elles soient survenues sur un site d'EC en France, dans l'UE ou dans un pays tiers ;
- b) toutes les suspicions d'EIGI liées à la même substance active (quels que soient sa forme pharmaceutique et son dosage ou l'indication étudiée), que celle des ME utilisés dans ledit EC, survenues au cours d'un EC conduit exclusivement dans un pays tiers, si ledit EC est promu :
  - i. par ledit promoteur ;
  - ii. ou par un autre promoteur qui appartient à la même société mère que ledit promoteur ou qui développe un médicament conjointement avec ledit promoteur sur la base d'un accord formel. À ces fins, la fourniture du ME ou d'informations sur des questions de sécurité à un futur titulaire potentiel d'une autorisation de mise sur le marché ne peut être considérée comme un développement conjoint ;
- c) toutes les suspicions d'EIGI liés à des ME, survenant chez tout participant dans le cadre dudit EC, qui sont identifiées par le promoteur ou qui sont portées à son attention après la fin de l'EC.

Les promoteurs doivent déclarer les suspicions d'EIGI par voie électronique dans la base Eudravigilance :

- soit via EVWEB,
- soit par transmission électronique ICSR E2B(R3),

selon les modalités décrites sur le site de l'EMA au lien suivant : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-electronic-reporting>.

Il n'est donc plus requis de déclarer les EIGI /SUSARs par mail à l'ANSM.

L'EMA en collaboration avec les EM a élaboré un formulaire standard en ligne structuré pour la notification des suspicions d'EIGI à la base de données Eudravigilance.

## 4.2. Délais de notification des suspicions d'EIGI

---

Conformément à l'article 42(2) du REC :

Le promoteur déclare à la base de données Eudravigilance les suspicions d'EIGI survenant au cours des EC relevant du régime du REC dans les délais fixés par le REC qui tiennent compte de la gravité de l'effet indésirable, précisés ci-après :

- dans le cas d'une suspicion d'EIGI ayant entraîné la mort ou mettant en danger la vie du participant, dans les plus brefs délais et, en tout état de cause, au plus tard 7 jours après la prise de connaissance de l'effet par le promoteur ;
- dans le cas de suspicions d'EIGI n'ayant pas entraîné la mort ou ne pouvant pas mettre en danger la vie du participant, au plus tard 15 jours après la prise de connaissance de l'effet par le promoteur;
- dans le cas d'une suspicion d'EIGI qui était initialement considérée comme n'ayant pas entraîné la mort ou n'ayant pas mis en danger la vie du participant mais qui s'avère entraîner la mort ou mettre en danger la vie du participant, dans les plus brefs délais et au plus tard 7 jours après la prise de connaissance par le promoteur du fait que l'effet entraîne la mort ou met en danger la vie du participant.

N.B. : Le médicament comparateur et le placebo étudiés dans l'EC sont aussi des ME. Par conséquent les EIGI associés au comparateur et au placebo suivent les mêmes règles de notification que celles du ME étudié. En général les événements liés au placebo ne satisfont pas les critères définissant un EIG et ne requièrent pas de déclaration immédiate. Cependant si des suspicions d'EIGI sont reliées au placebo (par exemple, réaction due à un excipient ou à une impureté au niveau du placebo), il appartient au promoteur de les déclarer conformément aux exigences de déclaration des EIGI.

## 4.3. Rapport de suivi d'un rapport initial de suspicion d'EIGI

---

Conformément à l'Annexe III (2.4) du REC :

Si la notification initiale d'une suspicion d'EIGI ayant entraîné la mort ou mettant en danger la vie du participant est incomplète (par exemple si le promoteur n'a pas fourni toutes les informations dans un délai de sept jours), le promoteur dispose d'un délai supplémentaire de 8 jours pour présenter un rapport complété fondé sur les informations initiales.

Le délai de notification initiale (jour 0 = Di 0) commence à courir dès que le promoteur reçoit les informations contenant les critères minimaux de notification.

Si de nouvelles informations importantes sur une suspicion d'EIGI qui a déjà été notifiée sont communiquées au promoteur, le décompte recommence au jour zéro, c'est-à-dire à la date de réception des nouvelles informations. Ces informations sont notifiées au moyen d'un rapport de suivi dans un délai de 15 jours.

Si la notification initiale d'une suspicion d'EIGI considérée initialement comme n'entraînant pas la mort ou ne mettant pas en danger la vie du participant mais qui s'avère entraîner la mort ou mettre en danger la vie du participant, est incomplète, un rapport de suivi est élaboré dès que possible, et dans un délai maximal de 7 jours à compter du moment où la réaction ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie du participant a été observée pour la première fois.

Le promoteur dispose d'un délai supplémentaire de 8 jours pour transmettre un rapport complet.

Dans les cas où une suspicion d'EIGI a entraîné la mort ou mis en danger la vie du participant alors qu'elle n'était pas considérée initialement comme entraînant la mort ou mettant en danger la vie du participant, un rapport combiné (incluant la déclaration initiale et la nouvelle) est élaboré si la notification initiale n'a pas encore été présentée.

#### 4.4. Notifications concernant les médicaments auxiliaires

---

| Conformément à l'article 46 du REC :

Les notifications de sécurité concernant les médicaments auxiliaires (MA) disposant d'une AMM dans l'UE sont effectuées conformément au titre IX, chapitre 3, de la directive 2001/83/CE (pharmacovigilance).

Dans ce cas, les notifications de sécurité relatives à un MA disposant d'une AMM et utilisé dans un EC conduit en France sont à transmettre :

- directement 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 ([www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr))

Pour les MA ne disposant pas d'une AMM, les investigateurs et promoteurs sont soumis aux mêmes exigences de recueil, enregistrement, suivi et notification que celles requises pour les ME par le REC.

#### 4.5. Événements indésirables et causalité

---

| Conformément à l'Annexe III (2.1) du REC :

Les erreurs médicamenteuses, les grossesses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris le mésusage ou l'abus du ME, sont soumises aux mêmes obligations de notification que les effets indésirables.

Afin de déterminer si un événement indésirable constitue un effet indésirable, il y a lieu d'examiner s'il est raisonnablement possible d'établir un lien de causalité entre l'événement et le ME, sur la base de l'analyse des éléments de preuve disponibles.

En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur effectuant la notification, le promoteur consulte celui-ci et l'encourage à émettre un avis sur cette question. L'importance du lien de causalité établi par l'investigateur dans son évaluation n'est pas minimisée par le promoteur. Si le promoteur se trouve en désaccord avec l'évaluation du lien de causalité fournie par l'investigateur, l'avis de l'investigateur et celui du promoteur sont tous deux joints au rapport.

#### 4.6. Caractère «attendu» ou «inattendu» de l'EIG et informations de référence sur la sécurité (IRS)

---

| Conformément à l'Annexe III (2.2) du REC :

Afin de déterminer si un effet indésirable est inattendu, il y a lieu d'examiner si l'effet apporte des informations significatives sur la spécificité, l'augmentation de la fréquence ou la sévérité d'un effet indésirable grave connu et déjà documenté.

Le caractère attendu d'un effet indésirable est établi par le promoteur dans **les informations de référence sur la sécurité (IRS)**. Il est déterminé sur la base d'événements observés précédemment avec la substance active utilisée dans des EC comparables et non sur la base des propriétés pharmacologiques escomptées d'un médicament ou des événements liés à la maladie du participant.

Les IRS correspondent à la liste des effets indésirables graves (EIG) attendus, leurs natures et fréquences pour l'EC concerné permettant l'évaluation du caractère attendu des suspicions d'EIG en vue de la notification de suspicions d'EIG à Eudravigilance par le promoteur.

Les IRS sont incluses dans un document de référence qui est :

- soit le résumé des caractéristiques du produit (RCP) approuvé lorsque le ME dispose d'une AMM et qu'il est utilisé dans le cadre de son AMM dans l'EC ;
- soit une rubrique clairement identifiable intitulée « Informations de référence sur la sécurité » de la Brochure investigateur (BI), dans les autres cas.

N.B. La lettre d'accompagnement de la demande d'AEC soumise dans CTIS fait référence à l'emplacement des IRS dans le dossier de demande.

Si le ME est autorisé dans plusieurs EMC avec des RCP approuvés différents, le promoteur sélectionne en tant qu'IRS, le RCP le plus adapté eu égard à la sécurité des participants.

Les IRS peuvent changer au cours d'un EC.

Aux fins de la notification des suspicions d'EIGI, la version des IRS qui s'applique est celle en vigueur au moment de l'apparition des EIGI. Par conséquent, toute modification des IRS a une incidence sur le nombre d'effets indésirables à notifier en tant qu'EIGI.

Si des informations sur le caractère attendu de certains événements ont été fournies par l'investigateur effectuant la notification, elles sont prises en compte par le promoteur.

Le format et le contenu des IRS, leur présentation dans le document de référence, les modalités de mises à jour des IRS sont précisées dans le document Q&A du REC (Section 7b « Reference Safety information »).

#### **4.7. Critères minimums pour la notification des suspicions d'EIGI**

---

Conformément à l'Annexe III (2.3) du REC :

Une suspicion d'EIGI peut être notifiée dès lors que la notification comprend au minimum les informations suivantes:

- a) un numéro d'essai en cours de validité (N° EudraCT ou N° EUCT)
- b) le numéro d'étude du promoteur ;
- c) un code de participant identifiable ;
- d) un notifiant identifiable ;
- e) un EIGI (= SUSAR) ;
- f) un ME suspect (y compris le nom/code de la substance active) (ou MA – cf. § 4.4 ci-dessus) ;
- g) une évaluation de la causalité.

En outre, afin que la notification puisse être traitée électroniquement de manière adéquate, les informations administratives suivantes sont fournies :

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

#### **4.8. Administration de traitement comportant une levée de l'insu**

---

Conformément à l'Annexe III (2.5) du REC :

Au cours d'un EC, l'investigateur ne doit lever l'insu sur le traitement administré à un participant que si la levée de l'insu est pertinente pour la sécurité du participant.

Lorsqu'il notifie une suspicion d'EIGI à la base Eudravigilance, le promoteur lève uniquement l'insu sur le traitement administré au participant concerné par la suspicion d'EIGI.

Si un événement est susceptible d'être une suspicion d'EIGI, le promoteur ne lève l'insu que pour le participant concerné. L'insu est maintenu pour les autres personnes responsables de la conduite de l'EC (tels que les membres de la direction, les vérificateurs et les investigateurs) et pour les personnes chargées de l'analyse des données et de l'interprétation des résultats à la fin de l'EC, telles que le personnel chargé de la biométrie.

Les informations après la levée de la procédure d'insu ne sont accessibles qu'aux personnes devant nécessairement être impliquées dans l'élaboration des notifications de sécurité adressées à Eudravigilance, aux comités de surveillance indépendants (CSI) ou aux personnes effectuant en permanence des évaluations de la sécurité au cours de l'EC.

Toutefois, pour les EC réalisés sur des maladies engendrant des taux élevés de morbidité et de mortalité, dans lesquels les paramètres d'efficacité peuvent également être des suspicions d'EIGI, ou lorsque la mortalité ou une autre conséquence «grave» pouvant potentiellement être notifiée en tant que suspicion d'EIGI représente le paramètre d'efficacité d'un EC, l'intégrité de l'EC peut être compromise si l'insu est systématiquement levé. Dans de telles circonstances, et dans des circonstances similaires, le promoteur met en évidence dans le protocole les événements graves qui doivent être traités comme s'ils étaient liés à la maladie et ne sont pas soumis à une levée systématique de l'insu ni à une notification immédiate.

Si, après une levée de l'insu, un événement s'avère être une suspicion d'EIGI, les règles de notification des suspicions d'EIGI prévues par le REC s'appliquent.

## 5. AUTRES OBLIGATIONS DE NOTIFICATION DE DONNEES DE SECURITE POUR LES PROMOTEURS CONDUISANT DES ESSAIS CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS EN FRANCE

### 5.1. Dispositions du code de la santé publique

Conformément à l'article L. 1124-1 du CSP, qui rend obligatoire pour les EC relevant du REC les dispositions de l'article L. 1123-10 du CSP (et par voie de conséquence les dispositions réglementaires prises pour son application) :

Le promoteur d'un EC mené chez des volontaires sains (VS) en France et conduit dans le cadre du REC doit déclarer à l'ANSM **sans délai** à compter du moment où il en a connaissance :

- les événements indésirables graves ;
- les effets indésirables graves attendus ;
- les effets indésirables graves et inattendus (EIGI/SUSAR) ;

survenant en France chez un volontaire sain (VS) au cours de l'EC concerné.

Par ailleurs, tout EIG est constitutif d'un fait nouveau et devra être déclaré en tant que tel à l'ANSM et au CPP concerné selon les modalités décrites dans la partie VI de l'Avis aux promoteurs.

Ces déclarations à l'ANSM relatives aux événements et effets indésirables graves survenue chez les VS sont effectuées sans préjudice de la notification des EIGI exigées par le REC dans Eudravigilance.

Le terme « volontaire sain (VS) » signifie une personne ne présentant aucune affection et qui se prête volontairement à l'EC.

Le terme « sans délai » signifie « immédiatement », entendu comme « dès connaissance par le promoteur des critères minimum permettant de déclarer une suspicion d'EIGI précisés au paragraphe 4.7 sus-cité ».

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 il est recommandé de les transmettre dans un délai de 8 jours maximum pour la sécurité des participants de l'EC.

## 5.2. Modalités de déclaration à l'ANSM des données de sécurité relatives aux essais cliniques menés chez des volontaires sains.

Les modalités de déclaration à l'ANSM des données de sécurité relatives aux EC menés dans le cadre du EC chez des volontaires sains en France sont celles déjà préconisées pour les EC conduits selon la loi Jardé et détaillées dans la notice explicative intitulée « Déclaration des SUSARs, effets indésirables graves attendus, événements indésirables graves » (version française et version anglaise) diffusée sur le site internet de l'ANSM à la rubrique dédiée aux EC de médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declaration-devenements-et-deffets-indesirables-graves-de-faits-nouveaux-avec-ou-sans-mesures-urgentes-de-securite-rapport-annuel-de-securite>).

Il est ainsi demandé de transmettre ces déclarations :

- sous la forme d'une fiche au format CIOMS-I disponible à partir du lien suivant : <https://cioms.ch/wpcontent/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](mailto: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-I ou de la fiche ICSR R3 précisées dans la notice explicative sus-citée et spécifiques aux EC menés chez des VS en France,
- et en ajoutant la mention « COVID-19 » au début du nommage du courriel et de la fiche CIOMS (ou ICSR) jointe, si l'EC porte sur un ME préventif ou curatif du COVID-19, le cas échéant.

## 6. NOTIFICATION PAR LE PROMOTEUR DU RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

Conformément à l'article 43 du REC et à son Annexe III (3), et aux indications du document Q&A du REC (section 7d)

En ce qui concerne les ME autres que les placebos, le promoteur transmet par l'intermédiaire de CTIS une fois par an, pendant toute la durée de l'EC, un rapport annuel sur la sécurité (RAS) de chaque ME utilisé dans l'EC, appelé dans tout le texte « rapport annuel de sécurité » ou RAS (« **Annual Safety Report** » en anglais, ASR).

Pour les EC relevant du REC, il n'est pas requis de transmettre les RAS à l'ANSM mais uniquement dans CTIS.

Le promoteur transmet le RAS dans les **60 jours** qui suivent sa date de clôture (cf. paragraphe 6.2), ou sur demande d'un EMC.

L'obligation de transmission d'un RAS prend effet avec la première autorisation de l'EC dans l'UE conformément au REC. Elle s'achève à la fin du dernier EC effectué avec le ME, dans l'UE, par le promoteur.

## 6.1. Contenu du RAS

---

Pour le contenu du RAS, il convient de se référer au document Q&A du REC (section 7 d « Annual Safety report ») ainsi qu'aux indications détaillées « ICH Topic E2F – Development safety Update Report » (<https://ich.org/page/efficacy-guidelines>).

Un RAS doit être fourni par ME ou combinaison de ME. Si l'EC implique l'utilisation de plusieurs ME, le promoteur peut, si le protocole le prévoit, transmettre un seul RAS pour tous les ME utilisés au cours de cet EC.

La soumission d'un RAS n'est pas requise lorsque le promoteur conduit un seul EC de durée inférieure à 1 an.

Un RAS est attendu pour les ME faisant l'objet d'un EC de phase IV ou un EC de faible niveau d'intervention ou un EC de suivi à long terme d'un ME.

## 6.2. Période couverte par le RAS

---

- **Cas général :**

Le promoteur mène un ou plusieurs EC sur le territoire européen avec un ME donné et celui-ci soit ne dispose pas d'une AMM, soit dispose d'une AMM (dans un EM 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 EM de l'UE ou d'un pays tiers. Cette date correspond en anglais au « **Development International Birth Date** » ou **DIBD**.

La **date de clôture ou « data lock point » (DLP) du RAS**, qui correspond 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.

- **Cas particuliers :**

- Lorsque le promoteur conduit un seul ou plusieurs EC avec le même ME et que celui-ci bénéficie déjà d'une AMM dans un EM 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 étudié qui se voit octroyer une AMM dans un EM de l'UE pendant l'EC, et s'il en est le titulaire, la date de clôture du rapport peut également être recalculée 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.

- Si le promoteur le souhaite, lorsque le ME dispose d'une AMM, l'ASR peut être aligné avec la date de soumission du rapport périodique actualisé de sécurité du produit (PSUR).

### **6.3. A propos des IRS contenues dans le RAS**

---

Le RAS comprend, dans une annexe, les IRS (cf. paragraphe 4.6 de cet avis aux promoteurs) effectives au début de la période couverte par le rapport. Les IRS effectives au début de la période couverte par le rapport servent d'IRS au cours de cette même période.

Si des changements notables sont apportés aux IRS durant la période couverte par le rapport, ceux-ci sont énumérés dans le RAS. En outre, dans ce cas, les IRS révisées sont présentées dans une annexe du rapport, en sus des IRS effectives au début de la période couverte par le rapport. En dépit des changements apportés aux IRS, les IRS effectives au début de la période couverte par le rapport servent d'IRS au cours de cette même période.