

**AVIS AUX  
PROMOTEURS**

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

**PARTIE VI**

**NOTIFICATIONS DE SECURITE : VIOLATIONS GRAVES, EVENEMENTS  
INATTENDUS AUTRES QUE DES EIGI, MESURES URGENTES DE SECURITE,  
ARRET TEMPORAIRE ET REPRISE DE L'ESSAI ET RAPPORT D'INSPECTION DE  
PAYS TIERS**

# Sommaire

<b>LISTE DES ACRONYMES.....</b>	<b>3</b>
<b>1. PREAMBULE.....</b>	<b>5</b>
<b>2. NOTIFICATION DES VIOLATIONS GRAVES (SERIOUS BREACHES).....</b>	<b>5</b>
<b>3. NOTIFICATION DES EVENEMENTS INATTENDUS (UNEXPECTED EVENTS) .....</b>	<b>6</b>
<b>4. NOTIFICATION DES MESURES URGENTES DE SECURITE (URGENT SAFETY MEASURES) 6</b>	
<b>5. CAS PARTICULIER DES EC DE PREMIERE ADMINISTRATION D'UN MEDICAMENT MENES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS (VS) EN FRANCE .....</b>	<b>7</b>
<b>6. ARRET TEMPORAIRE/REPRISE DE L'ESSAI .....</b>	<b>8</b>
6.1. ARRET TEMPORAIRE DE L'EC .....	8
6.2. REPRISE DE L'EC .....	9
<b>7. TRANSMISSION DES RAPPORTS D'INSPECTION DE L'EC D'AUTORITES DE PAYS TIERS ...</b>	<b>9</b>

## LISTE DES ACRONYMES

AEC	Autorisation d'essai clinique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CSP	Code de la santé publique
CTIS	Clinical Trial Information System
EC	Essai clinique
EIGI	Effet indésirable grave et inattendu
EMC	Etat membre concerné
FN	Fait nouveau
MUS	Mesures urgentes de sécurité
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.
VS	Volontaire sain



# 1. PREAMBULE

Cette partie de l'avis aux promoteurs traite des notifications incombant aux promoteurs d'EC relevant du REC relatives à la sécurité des participants au cours de l'EC autres que les notifications des événements indésirables graves et inattendus, et définies au chapitre VIII du REC, à savoir :

- les notifications de violations graves,
- les notifications d'événements inattendus qui ont une incidence sur le rapport bénéfice / risque de l'EC (autres que les effets indésirables graves et inattendus),
- les mesures urgentes de sécurité (MUS),
- les rapports d'inspections de l'EC par les autorités de pays tiers.

Cette partie de l'avis aux promoteurs traite également des modalités de mise en œuvre d'un arrêt temporaires de l'EC suivie de la reprise de l'EC, ces mesures pouvant intervenir pour des raisons de sécurité, dans le cadre d'une MUS notamment.

Ces informations importantes sont notifiées par le promoteur dans CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/home>) dans des délais fixés par le REC. La notification consiste pour le promoteur à saisir des informations obligatoires dans CTIS et d'autres sous format texte libre et/ou à joindre des documents séparés.

A réception de telles notifications dans CTIS, les EMC font les évaluations ad hoc nécessaires et si besoin prennent les mesures correctives appropriées conformément aux dispositions de l'article 77 du REC (suspension, modification, interdiction).

## 2. NOTIFICATION DES VIOLATIONS GRAVES (SERIOUS BREACHES)

| Conformément à l'article 52 du REC :

Une **violation grave** (« Serious breaches » en anglais) est une violation susceptible de porter atteinte dans une large mesure :

- à la sécurité et aux droits d'une personne se prêtant à un EC,
- ou à la fiabilité et à la robustesse des données obtenues lors de l'EC.

Le promoteur notifie via CTIS, les EMC d'une violation grave du REC ou de la version du protocole applicable au moment où la violation est commise, sans retard indu, et au plus tard dans les 7 jours après en avoir eu connaissance.

Le groupe de travail des inspecteurs BPC de l'EMA (GCP IWG) a élaboré :

- une recommandation qui précise ce qu'on entend par violations graves et la conduite à tenir par le promoteur lorsqu'il doit faire face à une telle situation ainsi que des exemples de situations pouvant être qualifiées de violations graves au sens du REC : « *Guideline for the notification of serious breaches of Regulation (EU) N°536/2014 or the clinical protocol* » disponible via le lien [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol_en.pdf),
- ainsi que la liste des informations à notifier dans CTIS pour les violations graves : « *Information to be submitted with a notification of a serious breach* » disponible via le lien [https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-iii-b-information-be-submitted-notification-serious-breach-guideline-notification-serious/2014-clinical-trial-protocol\\_en.docx](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-iii-b-information-be-submitted-notification-serious-breach-guideline-notification-serious/2014-clinical-trial-protocol_en.docx).

En particulier, il est précisé :

- qu'il relève de la responsabilité du promoteur de déterminer si la situation rencontrée correspond à celle d'une violation grave ;
- que le promoteur devra enregistrer et documenter la violation grave, réaliser une analyse des causes fondamentales, notifier l'information dans CTIS dans les délais du REC, prendre des mesures correctives et préventives, le cas échéant ;
- Dans le cas d'une violation grave susceptible d'impacter le rapport bénéfice/ risque de l'EC, la notification dans CTIS d'une violation grave pourra s'accompagner d'autres notifications telles que celles relatives à un évènement inattendu ayant un impact sur le rapport bénéfices/risques de l'EC, des mesures urgentes de sécurité ou une déclaration d'EIGI.

### 3. NOTIFICATION DES EVENEMENTS INATTENDUS (UNEXPECTED EVENTS)

| Conformément à l'article 53(1) du REC et au considérant 48 du REC:

Le promoteur notifie aux EMC, par l'intermédiaire de CTIS :

- tous les événements inattendus (« unexpected events » en anglais) qui ont une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'EC mais ne constituent pas des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGI),
- sans retard indu et au plus tard dans les 15 jours après que le promoteur en a eu connaissance.

Parmi les événements inattendus autres que les EIGI qui ont une incidence sur le rapport bénéfice / risque de l'EC, il faut aussi intégrer tous les événements inattendus susceptibles d'avoir une incidence importante sur l'évaluation bénéfice/risque du médicament de l'EC ou d'entraîner des modifications dans l'administration du médicament de l'EC ou dans la conduite générale d'un EC soient notifiés aux EMC.

On peut citer, parmi les exemples de tels événements inattendus :

- une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves (attendus et inattendus) escomptés susceptible d'être importante sur le plan clinique,
- un risque non négligeable pour la population de patients, tel que le manque d'efficacité d'un médicament,
- ou une découverte importante concernant la sécurité du médicament détectée dans le cadre d'une nouvelle étude animale (par exemple sur la cancérogénicité).

### 4. NOTIFICATION DES MESURES URGENTES DE SECURITE (URGENT SAFETY MEASURES)

| Conformément à l'article 54 du REC :

En cas de survenue d'un événement inattendu susceptible d'avoir une incidence grave sur le rapport bénéfice/risque de l'EC, le promoteur et l'investigateur prennent des mesures urgentes de sécurité (MUS) appropriées pour protéger les participants, sans attendre au préalable l'autorisation des EMC.

Dans ce cas, le promoteur notifie aux EMC, par l'intermédiaire de CTIS :

- l'évènement inattendu et les MUS prises
- sans retard indu et au plus tard dans les 7 jours suivant la date à laquelle les mesures ont été prises.

La notification d'une MUS dans CTIS est effectuée sans préjudice de soumettre d'autres notifications exigées par le REC (demande de MS, arrêt temporaire de l'EC, notification d'EIGI, d'évènements inattendus)

Ainsi une MUS peut impliquer un arrêt temporaire de l'EC pour motif de sécurité. Dans ce cas le promoteur doit notifier dans les délais fixés par le REC:

- la MUS sans retard indu mais pas plus tard que 7 jours ;
- et l'arrêt temporaire de l'EC sans retard indu mais pas plus tard que 15 jours.

## 5. CAS PARTICULIER DES EC DE PREMIERE ADMINISTRATION D'UN MEDICAMENT MENES CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS (VS) EN FRANCE

Sans préjudice des dispositions du REC, 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, notamment pour les EC de première administration d'un médicament mené chez des volontaires sains (VS) en France) :

- a) Dans le cadre d'un EC de première administration à l'Homme d'un médicament, on entend par fait nouveau (FN) tel que défini à l'article R. 112 3-46 du CSP : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de l'EC ou du médicament objet de l'EC, à des modifications de l'utilisation de ce médicament, dans la conduite de l'EC, ou des documents relatifs à l'EC, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de l'EC d'EC similaires et tout effet indésirable grave de ce médicament ;
- b) Tout FN survenant au cours d'un EC portant sur la première administration d'un médicament chez des VS en France doit être déclaré :
  - dans CTIS au titre de l'article 53(1) du REC selon les modalités décrites au paragraphe 3 précédent ;
  - et directement à l'ANSM selon les modalités suivantes :
    - par voie électronique, à l'adresse [vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto: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 soumis au régime de la loi Jardé (version en anglais également disponible),
    - en joignant le formulaire spécifique de déclaration des FN/MUS à l'ANSM pour les EC de médicaments soumis à la loi Jardé mis en ligne sur son site internet (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/11/20200416-surv-vig-doc066-v03-formulaire-declaration-fn-mus-ecmed.docx> ). Ce formulaire comprend notamment les informations suivantes :
      - l'identifiant européen unique de l'EC (N° EUCT),
      - le titre de l'EC,
      - le numéro de code du protocole attribué par le promoteur,
      - un résumé des mesures urgentes de sécurité appropriées prises par le promoteur, le cas échéant,
      - toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau ;

c) Si le promoteur doit prendre des MUS au cours d'un EC mené chez des VS en France, celles-ci doivent être mises en place selon les modalités décrites ci-après :

❖ suspendre l'administration du médicament chez les VS participant en France à l'EC dans l'attente de l'adoption de mesures définitives,

❖ notifier sans délai (immédiatement) la MUS :

- dans CTIS selon les modalités prévues par le REC (article 54) mentionnées au paragraphe 4 de ce document ;

- ainsi qu'à l'ANSM conformément aux modalités suivantes (identiques à ce qui est prévu pour les EC relevant de la loi Jardé), à savoir :

- par voie électronique, à l'adresse [vig-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto: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 soumis au régime de la loi Jardé (version en anglais également disponible),

- en joignant le formulaire spécifique de déclaration des FN/MUS à l'ANSM pour les EC de médicaments soumis à la loi Jardé mis en ligne sur son site internet (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/11/20200416-surv-vig-doc066-v03-formulaire-declaration-fn-mus-ecmed.docx> ). Ce formulaire comprend notamment les informations suivantes :

- l'identifiant européen unique de l'EC (N° EUCT),
- le titre de l'EC,
- le numéro de code du protocole attribué par le promoteur,
- un résumé des mesures urgentes de sécurité appropriées prises par le promoteur, le cas échéant,
- toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau.

❖ et informer la ou les Agence(s) Régionale(s) de Santé (ARS) compétente(s) pour les lieux de recherche concernés (adresses disponibles sur <https://www.ars.sante.fr> ).

## 6. ARRET TEMPORAIRE/REPRISE DE L'ESSAI

### 6.1. Arrêt temporaire de l'EC

---

Selon l'article 2 du REC, l'arrêt temporaire est défini comme « l'interruption non prévue par le protocole de la conduite d'un EC par le promoteur dans l'intention de le reprendre ».

L'arrêt temporaire peut concerner les inclusions ou l'administration du médicament expérimental, pour un groupe de sujets ou l'ensemble de l'EC, dans un seul ou plusieurs EMC.

Conformément à l'article 37 du REC, l'arrêt temporaire doit être notifié par le promoteur dans CTIS dans un délai de **15 jours** à compter de la date de l'arrêt.

En cas d'arrêt temporaire pour des raisons de sécurité, le promoteur doit :

- notifier dans CTIS l'arrêt temporaire sans retard indu mais dans un délai de **15 jours** maximum,
- en précisant les motifs de cet arrêt ainsi que les mesures prises pour le suivi de personnes se prêtant à l'EC.

## 6.2. Reprise de l'EC

---

Conformément à l'article 37 et à l'article 38(2) du REC :

- Si les motifs ayant conduit le promoteur à arrêter temporairement de l'EC n'ont pas d'impact sur le rapport bénéfice/risque de l'EC : le promoteur peut reprendre l'EC sans attendre le feu vert des instances. Il doit cependant notifier dans CTIS la reprise de l'EC dans un délai de **15 jours** à compter de la date effective de reprise de l'EC.
- Si les motifs ayant conduit à un arrêt temporaire de l'EC par le promoteur ont un impact sur le rapport bénéfice/risque de l'EC : le promoteur doit demander dans CTIS la reprise de l'EC dans le cadre d'une demande de modification substantielle (MS) dans laquelle il fournit une justification pour la reprise de l'EC (cf. Partie IV de cet avis aux promoteurs pour connaître les modalités pratiques de demande de MS dans CTIS).

## 7. TRANSMISSION DES RAPPORTS D'INSPECTION DE L'EC D'AUTORITES DE PAYS TIERS

Le promoteur communique aux EMC, par l'intermédiaire de CTIS, tous les rapports d'inspection des autorités de pays tiers relatifs à l'EC.

Lorsqu'un EMC en fait la demande, le promoteur soumet une traduction du rapport d'inspection ou de son résumé dans la langue officielle de l'Union indiquée dans cette demande.