

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

NOR : SANP0622181A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu la directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 1123-10 et R. 1123-53 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Pour les recherches biomédicales portant sur un médicament à usage humain, le rapport de sécurité mentionné à l'article R. 1123-53 du code de la santé publique est transmis à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné, par voie électronique ou par courrier.

Le rapport de sécurité est adressé dans les soixante jours qui suivent la date de la fin de la période couverte par ce rapport ci-après dénommée date de clôture.

Art. 2. – Lorsque le promoteur mène dans la Communauté européenne une seule recherche portant sur un médicament expérimenté donné, la date de clôture du rapport de sécurité correspond à la date anniversaire de :

1° La délivrance de la première autorisation de cette recherche biomédicale dans la Communauté européenne lorsque :

- le médicament expérimenté dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne mais que le promoteur n'en est pas le titulaire ;
- le médicament ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché ;

2° La délivrance de la première autorisation de mise sur le marché de ce médicament dans le monde lorsque le médicament expérimenté bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne et que le promoteur de la recherche en est le titulaire.

Art. 3. – Lorsque le promoteur mène en France ou dans la Communauté européenne plusieurs recherches sur un même médicament expérimenté, il transmet un seul rapport de sécurité, sauf lorsque le promoteur est un promoteur mentionné au 12° de l'article L. 1123-14 du code de la santé publique et qu'il présente des motifs sérieux qui l'empêchent de fournir ce rapport unique.

La date de clôture de ce rapport unique de sécurité correspond à la date anniversaire de :

1° La délivrance de la première autorisation de l'une de ces recherches biomédicales délivrée dans la Communauté européenne lorsque :

- le médicament expérimenté dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne mais que le promoteur n'en est pas le titulaire ;
- le médicament ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché ;

2° La délivrance de la première autorisation de mise sur le marché de ce médicament dans le monde lorsque le médicament expérimenté bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne et que le promoteur de la recherche en est le titulaire.

Ce rapport unique de sécurité comprend, d'une part, une analyse globale du profil de sécurité du médicament expérimenté prenant en compte toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité associées à son utilisation, ainsi qu'une analyse de leurs conséquences éventuelles pour les personnes se prêtant aux recherches visées par ce rapport, et, d'autre part, un rapport de sécurité pour chacune des recherches concernées tel que défini à l'article 4 du présent arrêté.

Art. 4. – Le rapport de sécurité comporte trois parties :

I. – Une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Elle comprend une description concise de toutes les données connues du promoteur, pertinentes au regard de la sécurité, une analyse de leur impact sur la sécurité de ces personnes, sur le profil de sécurité du médicament expérimental et sur le rapport des bénéfices et des risques de cette recherche et une description des mesures prises ou à prendre le cas échéant. Cette analyse comprend notamment :

– une description des nouvelles données pertinentes, portées à la connaissance du promoteur pendant la période couverte par le rapport, relatives à la sécurité des médicaments expérimentaux, des autres traitements utilisés dans la recherche ou des procédures de diagnostic ou investigations réalisées pendant la recherche. Les conclusions et les recommandations du comité de surveillance indépendant mentionné à l'article L. 1123-7 du code de la santé publique sont, le cas échéant, jointes et commentées.

On entend par nouvelles données pertinentes relatives au médicament expérimental celles ne figurant pas dans le document de référence en vigueur au début de la période couverte par le rapport de sécurité, c'est-à-dire ni dans la brochure pour l'investigateur ni, le cas échéant, dans le résumé des caractéristiques du produit ;

– une analyse du profil de sécurité du médicament expérimenté et son impact sur la population traitée. Cette analyse prend en considération l'ensemble des données pertinentes de sécurité disponibles, y compris les sorties anticipées de la recherche pour raison de sécurité ainsi que les résultats de toute recherche biomédicale ou étude non clinique et toutes données relatives à l'utilisation de ce médicament. Elle précise le nombre de personnes ayant reçu le médicament expérimenté au cours et, le cas échéant, en dehors de la recherche visée par ce rapport.

Lorsqu'ils sont médicalement pertinents, cette analyse prend en compte notamment les éléments suivants :

a) Une relation des effets avec la dose, la durée et la chronologie du traitement ;

b) La réversibilité des effets ;

c) La mise en évidence d'un risque préalablement inconnu ;

d) Une fréquence accrue de survenue d'effets indésirables ;

e) Un éventuel surdosage et son traitement ;

f) Toute interaction ou tout autre facteur de risque identifié ;

g) Toutes données de sécurité spécifiques à certaines catégories de personnes, telles que notamment les sujets âgés ou les mineurs ;

h) Toute information disponible, positive ou négative, relative à l'utilisation du produit en cours de grossesse ou d'allaitement ;

i) Tout abus et mésusage tels que définis à l'article R. 5121-153 du code de la santé publique ;

j) Tout risque qui pourrait être lié à un défaut de qualité pharmaceutique du médicament ;

– une analyse de l'impact de ces informations sur les personnes se prêtant à la recherche, notamment une description des mesures prises ou à prendre afin de réduire les risques observés le cas échéant, ainsi que la description et les motifs des modifications apportées au protocole, au document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche, aux modalités de recueil de leur consentement, ou à la brochure pour l'investigateur, le cas échéant ;

– une évaluation actualisée des bénéfices et des risques de la recherche.

II. – La liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus en France et en dehors du territoire national dans la recherche concernée, pendant la période couverte par le rapport.

La liste est identifiée par un numéro de référence ou la date et l'heure d'impression.

Ces suspicions d'effets indésirables graves sont organisées suivant une classification les regroupant par système ou par organe.

Pour chaque suspicion d'effet indésirable, la liste contient les informations suivantes :

a) L'identification de la recherche biomédicale ;

b) Le numéro de code identifiant la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constatée la suspicion d'effet indésirable ;

c) Le numéro de référence du cas de suspicion d'effet indésirable attribué par le promoteur ;

d) Le pays dans lequel le cas de suspicion d'effet indésirable est survenu ;

e) L'âge et le sexe de la personne qui se prête à la recherche chez laquelle a été constatée la suspicion d'effet indésirable ;

f) La dose quotidienne du médicament expérimental et, lorsque cela est pertinent, sa forme pharmaceutique et sa voie d'administration ;

g) La date de début de survenue de la suspicion d'effet indésirable ou, si cette date n'est pas disponible, l'estimation la plus précise possible du délai d'apparition entre le début du traitement et la survenue de l'effet ou, lorsque la suspicion d'effet indésirable est survenue après l'arrêt du traitement, l'estimation la plus précise possible du temps écoulé entre la fin du traitement et la survenue de la suspicion d'effet indésirable ;

- h) Les dates de traitement ou à défaut l'estimation de la durée du traitement ;
- i) La description de l'effet indésirable tel que déclaré au promoteur et, en tant que de besoin, tel qu'interprété par le promoteur ; lorsque cela est approprié, le diagnostic peut remplacer les signes et symptômes ;
- j) L'évolution du ou des effets indésirables graves : guérison, en cours d'amélioration, effet ayant entraîné des séquelles, évolution inconnue, décès. En cas d'effets indésirables multiples, le promoteur mentionne l'évolution la plus grave ;
- k) Tout commentaire pertinent sur la suspicion d'effet indésirable grave, portant notamment sur :
- l'évaluation de la causalité, notamment en cas de désaccord entre le promoteur et l'investigateur ;
 - l'effet direct du médicament ou l'interaction d'un autre traitement ;
 - la condition médicale ou la pathologie traitée avec le ou les médicaments suspectés ;
 - les résultats de l'arrêt du traitement suspecté ou de sa réintroduction éventuelle ;
- l) Le cas échéant, le résultat de la levée de l'insu ;
- m) Le caractère attendu ou inattendu de la suspicion d'effet indésirable grave au moment de sa survenue, évalué à l'aide du document de référence en vigueur au début de la période couverte par le rapport de sécurité.
- Le cas échéant, peuvent être établies, pour une même recherche, des listes distinctes d'effets indésirables graves, présentées par médicament expérimental ou, le cas échéant, par forme pharmaceutique, par voie d'administration ou par indication étudiée.

III. – Les tableaux de synthèse comprenant tous les signes et symptômes ou diagnostics des effets indésirables graves survenus depuis le début de la recherche permettant une vision globale de l'essai.

Ces tableaux précisent le nombre de cas recensés :

- pour chaque système physiologique ou organe concerné ;
- pour chaque dénomination d'effet indésirable, en précisant son caractère attendu ou inattendu ;
- le cas échéant, pour chaque groupe de traitement après la levée de l'insu : médicament expérimenté, médicament utilisé comme référence ou *placebo* ;
- le cas échéant, pour le traitement administré en insu.

Art. 5. – Lorsque le promoteur conduit une recherche biomédicale correspondant à la première administration à l'homme d'un médicament expérimenté, ou à des recherches biomédicales subséquentes de courte durée portant sur le métabolisme ou la pharmacocinétique de ce médicament, il transmet le rapport de sécurité dans un délai de quatre-vingt dix jours après la fin de la recherche, avec la déclaration de la fin de la recherche mentionnée à l'article R. 1123-59 du code de la santé publique.

Dans ce cas, le rapport de sécurité contient une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, la liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenues au cours de l'essai et, si cela est pertinent, les tableaux de synthèse mentionnés au III de l'article 4 du présent arrêté.

Art. 6. – Le présent arrêté entre en vigueur dans les conditions prévues aux articles 15 et 17 du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006.

Art. 7. – Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 19 mai 2006.

Pour le ministre et par délégation :
*Le chef du service politique de santé
et qualité du système de santé,*
D. EYSSARTIER