

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain

NOR : SANP0622224A

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, R. 1123-39 à R. 1123-44, R. 1123-47 et R. 1123-52 à R. 1123-54 ;

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

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les informations relatives au médicament mentionnées au 7^o de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique figurent dans un document de référence. Ce document de référence est constitué :

- soit du résumé des caractéristiques du produit, dans le cas d'un médicament expérimental disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne et utilisé conformément aux conditions définies par cette autorisation. Si le médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs Etats membres de la Communauté européenne, le promoteur choisit le résumé des caractéristiques du produit le plus approprié en terme de sécurité des personnes ;
- soit de la brochure pour l'investigateur, dans le cas contraire.

Le document de référence est joint à la demande d'autorisation de recherche auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et à la demande d'avis au comité de protection des personnes.

Art. 2. – L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

Il évalue également le lien de causalité de chaque événement indésirable grave avec chaque médicament expérimental et avec les autres traitements éventuels et transmet le résultat de cette évaluation au promoteur.

Art. 3. – Le promoteur évalue la sécurité de chaque médicament expérimental de façon continue, tout au long de la recherche.

Il met en place un dispositif et des procédures écrites permettant de garantir la qualité du recueil, de la documentation, de l'évaluation, de la validation, de l'archivage et de la déclaration des cas d'événements et d'effets indésirables ainsi que des faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique.

Il évalue la gravité de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés par les investigateurs, leur lien de causalité avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que le caractère inattendu des effets indésirables.

Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables. Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes deux mentionnées dans la déclaration prévue aux articles R. 1123-42 et R. 1123-47 du code de la santé publique.

Art. 4. – Le promoteur déclare à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans les délais prévus à l'article R. 1123-47 du code de la santé publique :

1. Tous les effets indésirables graves inattendus susceptibles d'être dus à un médicament expérimental, et survenant au cours de la recherche biomédicale concernée ;

2. Tous les effets indésirables graves inattendus survenant en dehors de la recherche biomédicale concernée, à savoir :

2.1. Si le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne :

a) Lorsque le promoteur en est le titulaire, il déclare tout effet indésirable grave inattendu survenant au cours d'une autre recherche biomédicale, conformément au présent arrêté, ainsi que tout effet indésirable grave inattendu survenant en dehors de toute recherche biomédicale, la déclaration s'effectuant dans ce dernier cas conformément aux dispositions relatives à la pharmacovigilance prévues aux articles R. 5121-150 et suivants du code de la santé publique ;

b) Lorsque le promoteur n'en est pas le titulaire, il déclare tout effet indésirable grave inattendu susceptible d'être dû au médicament expérimental survenant dans toute autre recherche biomédicale dont il est le promoteur menée en dehors de la Communauté européenne avec le même médicament expérimental.

2.2. Si le médicament expérimental ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché dans un Etat membre de la Communauté européenne, tout effet indésirable grave inattendu susceptible d'être dû au médicament expérimental, notamment :

a) Tout effet indésirable grave et inattendu survenant au cours d'une autre recherche biomédicale menée dans ou en dehors de la Communauté européenne avec le même médicament expérimental et dont il est le promoteur ;

b) Tout effet indésirable grave et inattendu issu d'une notification spontanée, d'une publication ou transmis au promoteur par une autre autorité sanitaire.

Art. 5. – La déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu comporte les informations décrites en annexe du présent arrêté.

La déclaration initiale d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu est réalisée dans les délais prévus par l'article R. 1123-47 du code de la santé publique, dès que le promoteur a connaissance de l'ensemble des éléments suivants :

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

Lorsque l'ensemble des informations requises par l'annexe du présent arrêté ne peut être fourni au moment de la déclaration initiale de la suspicion d'effet indésirable grave inattendu, le promoteur recherche toute information complémentaire pertinente et l'adresse sous forme d'un rapport de suivi, référencé et numéroté, selon les mêmes modalités que celles relatives à la déclaration initiale des suspicions d'effets indésirables graves inattendus et dans les délais prévus à l'article R. 1123-47 du code de la santé publique.

Le promoteur informe l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le comité de protection des personnes concerné et l'Agence européenne des médicaments de tout doublon dont il a connaissance.

Art. 6. – Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu est déclarée par voie électronique dans la base de données européenne Eudravigilance relative aux effets indésirables de médicaments mise en place par l'Agence européenne des médicaments et auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Si la transmission électronique est rendue impossible, le promoteur adresse par courrier une déclaration des effets indésirables graves inattendus qui comporte les informations décrites en annexe.

Art. 7. – Le promoteur adresse les déclarations de suspicions d'effets indésirables graves inattendus prévues aux articles R. 1123-42 et R. 1123-43 du code de la santé publique, par courrier, au comité de protection des personnes concerné.

Il adresse simultanément à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé une copie de la déclaration semestrielle mentionnée à l'article R. 1123-43 du code de la santé publique.

Art. 8. – En cas de recherche biomédicale menée en insu, le promoteur lève l'insu préalablement à la déclaration d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné.

Toutefois dans des cas exceptionnels, en cas de recherche biomédicale portant sur une pathologie à forte mortalité et/ou morbidité, lorsque le critère d'évaluation de la recherche, tel que défini dans le protocole, pourrait être aussi un effet indésirable grave inattendu devant faire l'objet d'une déclaration immédiate, le promoteur peut, lors de sa demande d'autorisation de recherche biomédicale, solliciter l'accord de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé afin d'aménager les modalités de levée de l'insu et de

déclaration des suspicions d'effets indésirables graves inattendus. Ces modalités de levée de l'insu et de déclaration des suspicions d'effets indésirables sont alors définies précisément dans le protocole de la recherche ou dans un document qui y est joint.

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

Art. 9. – Tout fait nouveau mentionné à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique, notamment toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche fait l'objet d'une déclaration dans les conditions fixées au présent article.

Le promoteur adresse la déclaration relative à un fait nouveau par voie électronique, ou par courrier, à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au comité de protection des personnes concerné.

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

1. L'identifiant unique de la recherche biomédicale ;
2. Le titre de la recherche biomédicale ;
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 ;
5. Toute information pertinente pour l'évaluation du fait nouveau.

Le promoteur adresse selon les mêmes modalités, et sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, dans le délai fixé par l'article R. 1123-47 du code de la santé publique, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau.

Art. 10. – 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. 11. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de 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 24 mai 2006.

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

A N N E X E

INFORMATIONS FIGURANT DANS LA DÉCLARATION D'UNE SUSPICION D'EFFET INDÉSIRABLE GRAVE INATTENDU SURVENANT AU COURS D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE PORTANT SUR UN MÉDICAMENT À USAGE HUMAIN

Si le promoteur estime qu'une ou plusieurs informations énumérées ci-après ne sont manifestement pas pertinentes, il précise qu'elles sont sans objet.

1. Identification de la recherche biomédicale :
 - a) Numéro EudraCT.
 - b) Numéro de code du protocole attribué par le promoteur.
2. Informations portant sur la personne se prêtant à la recherche ayant présenté l'effet indésirable :
 - a) Numéro de code identifiant la personne qui se prête à la recherche.
 - b) Initiales.
 - c) Sexe.
 - d) Age et/ou date de naissance.
 - e) Poids.
 - f) Taille.
3. Médicament(s) expérimental(aux) suspecté(s) :
 - a) Nom du médicament expérimental.
 - b) Dénomination commune internationale.
 - c) Numéro de lot.

- d) Indication(s) pour laquelle ou lesquelles le médicament expérimental a été administré.
- e) Dosage.
- f) Posologie : dose quotidienne et rythme d'administration (préciser les unités utilisées, par exemple : mg, ml, mg/kg).
- g) Voie d'administration.
- h) Date et horaire du début du traitement.
- i) Date et horaire d'arrêt du traitement, ou durée du traitement.
- j) Levée de l'insu (répondre par oui, non, ou non applicable) et résultats.
- k) Evaluation du lien de causalité par l'investigateur.
- l) Evaluation de lien de causalité par le promoteur.
- m) Commentaires pertinents (tel que évaluation de la causalité si le promoteur est en désaccord avec le notificateur ; médicaments associés suspectés d'être impliqués dans la survenue de l'effet de façon directe ou par le biais d'une interaction ; maladie traitée par le ou les médicaments suspectés).

4. Autre(s) traitement(s) :

Pour les médicaments concomitants (incluant les médicaments de prescription médicale facultative) et les traitements non médicamenteux, les mêmes informations que celles requises à la section 3 sont à fournir.

5. Informations portant sur l'effet indésirable grave inattendu :

a) Description complète de l'effet indésirable, incluant sa localisation anatomique, et sa sévérité, ainsi que le ou les critères permettant de considérer l'effet comme grave. Outre une description des signes et des symptômes déclarés, il convient d'établir, le cas échéant, un diagnostic spécifique à partir de l'effet.

b) Désignation de l'effet indésirable.

c) Date et horaire de début de la première manifestation de l'effet indésirable.

d) Date et horaire de résolution ou durée de l'effet indésirable.

e) Conséquences de l'arrêt du traitement et, le cas échéant, de sa réintroduction.

f) Lieu de survenue de l'effet indésirable.

g) Evolution : informations relatives à la guérison et aux séquelles éventuelles ; examens complémentaires et traitements spécifiques requis, le cas échéant, et leurs résultats ; le cas échéant, fournir la cause du décès et un commentaire sur la relation de causalité possible avec la suspicion d'effet indésirable grave inattendu comprenant notamment toute information découlant de l'autopsie éventuelle ou d'autres examens *post mortem* (dont le rapport du médecin légiste) lorsqu'ils sont disponibles doit être fournie.

h) Autres informations : tout élément pertinent pour l'évaluation du cas, tel que les antécédents médicaux dont les allergies, l'abus de drogue ou d'alcool ; les antécédents familiaux ; les résultats obtenus après des investigations particulières.

6. Informations portant sur le notificateur :

a) Nom.

b) Adresse.

c) Numéro de téléphone.

d) Profession (préciser la spécialité).

7. Informations administratives et informations concernant le promoteur :

a) Date de la déclaration de l'effet par le promoteur.

b) Origine de l'effet :

i) Recherche biomédicale (fournir, le cas échéant, toute information complémentaire non précisée dans la base de données EudraCT) ;

ii) Littérature scientifique (fournir une copie) ;

iii) Notification spontanée ;

iv) Autre autorité sanitaire/registres.

c) Date à laquelle le promoteur a eu connaissance pour la première fois de l'effet indésirable.

d) Pays dans lequel l'effet est survenu.

e) Type de déclaration : déclaration initiale ou rapport de suivi (préciser le numéro d'ordre du rapport de suivi).

f) Nom et adresse du promoteur.

g) Nom, adresse, numéro de téléphone et numéro de télécopie de la personne à contacter auprès du promoteur.

h) Identification de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation de recherche.

i) Numéro d'identification du cas (numéro d'identification attribué par le promoteur) (ce numéro doit être identique pour la déclaration initiale et le[s] rapport[s] de suivi concernant le même cas).