

## II

*(Communications)*

## COMMUNICATIONS PROVENANT DES INSTITUTIONS, ORGANES ET ORGANISMES DE L'UNION EUROPÉENNE

## COMMISSION EUROPÉENNE

**Communication de la Commission — Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain («CT-3»)**

(2011/C 172/01)

**1. INTRODUCTION****1.1. Base juridique**

1. Ces indications détaillées se fondent sur l'article 18 de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil 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 <sup>(1)</sup> (ci-après dénommée «directive 2001/20/CE»), qui dispose ce qui suit:

«La Commission, en consultation avec l'Agence, les États membres et les parties concernées, formule et publie des indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables, ainsi que les modalités de décodage concernant les effets indésirables graves inattendus.»

2. Conformément à l'article 3, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, toutes les dispositions nationales relatives à la protection des participants à des essais cliniques doivent être conformes aux procédures et délais fixés dans la directive 2001/20/CE, y compris aux procédures et délais concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain. Le présent document donne des indications sur ces aspects.
3. Les autorités nationales compétentes et les comités d'éthique des États membres de l'Union européenne (ci-après dénommée «UE») et des États parties à l'Espace économique européen (ci-après dénommé «EEE») <sup>(2)</sup>, les

promoteurs et investigateurs ainsi que les personnes auxquelles auraient été déléguées des tâches et des fonctions liées à l'établissement de rapports de sécurité, doivent tenir compte des présentes indications lors de l'application de la directive 2001/20/CE.

**1.2. Champ d'application**

4. Les présentes indications détaillées portent sur l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements et effets indésirables qui se produisent lors d'un essai clinique relevant du champ d'application de la directive 2001/20/CE, à savoir un essai clinique tel que défini dans ladite directive et effectué dans au moins un État membre de l'UE.
5. Pour plus de détails sur le champ d'application de la directive 2001/20/CE, il convient de se reporter au point 1.2 des Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique <sup>(3)</sup> (ci-après dénommées «indications détaillées CT-1»).

**1.3. Définitions**

6. Les définitions figurant dans la directive 2001/20/CE, les actes d'application de celle-ci de la Commission et les documents d'orientation pertinents de la Commission dans leur version en vigueur s'appliquent également à l'égard des présentes indications détaillées.
7. En ce qui concerne les termes «événement indésirable», «effet indésirable», «suspicion», «inattendu» et «grave», il convient de se reporter aux sections respectives des présentes indications détaillées.

<sup>(1)</sup> JO L 121 du 1.5.2001, p. 34.

<sup>(2)</sup> Aux fins du présent document, les références faites à l'UE, aux États membres de l'UE ou aux États membres s'entendent comme étant faites également à l'EEE ou aux États parties à l'EEE, sauf indication contraire.

<sup>(3)</sup> JO C 82 du 30.3.2010, p. 1

8. Aux fins des présentes indications, l'«État membre concerné» est l'État membre dans lequel l'essai clinique a été autorisé par l'autorité nationale compétente et a reçu un avis favorable du comité d'éthique.

#### 1.4. Liens avec d'autres documents d'orientation

9. Les présentes indications détaillées doivent notamment être lues en combinaison avec

— les indications détaillées CT-1; et

— la *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* <sup>(4)</sup> (ci-après dénommées «notes explicatives ICH E2A»).

10. Le cas échéant, les présentes indications détaillées reprennent le contenu des documents d'orientation mentionnés ci-dessus pour faciliter l'application des règles relatives à l'établissement de rapports de sécurité.

## 2. LIENS AVEC LES RÈGLES DE PHARMACOVIGILANCE

11. Les règles de pharmacovigilance établies dans la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <sup>(5)</sup> (ci-après dénommée «directive 2001/83/CE») et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments <sup>(6)</sup> (ci-après dénommé «règlement (CE) n° 726/2004») ne s'appliquent pas aux médicaments expérimentaux et aux médicaments non expérimentaux <sup>(7)</sup> <sup>(8)</sup>.

12. Il s'ensuit que:

— l'établissement de rapports de sécurité est soumis soit à la directive 2001/20/CE soit aux exigences en matière de pharmacovigilance établies dans la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n° 726/2004. Les effets indésirables ne peuvent être communiqués dans le cadre des deux régimes, c'est-à-dire la directive 2001/20/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 et la directive 2001/83/CE;

— un effet indésirable d'un médicament expérimental ou non expérimental se produisant dans le cadre d'un essai clinique doit uniquement faire l'objet d'une notification ou d'un suivi conformément à la directive 2001/20/CE. Il convient de se conformer aux présentes indications détaillées lors de l'application de ladite directive.

13. Par conséquent, les responsabilités des promoteurs et des investigateurs en ce qui concerne l'établissement de rapports de sécurité sont déterminées uniquement par la directive 2001/20/CE.

## 3. RESPONSABILITÉS DE L'INVESTIGATEUR ET DU PROMOTEUR EN MATIÈRE DE SUIVI ET D'ÉTABLISSEMENT DE RAPPORTS DE SÉCURITÉ

14. Les responsabilités de l'investigateur comportent:

— la présentation au promoteur de rapports sur les événements indésirables (voir la section 4);

— la présentation au promoteur de rapports sur certains événements indésirables bénins et/ou résultats d'analyse anormaux (voir la section 5).

15. Les responsabilités du promoteur comportent:

— l'enregistrement d'événements indésirables (voir section 6);

— la notification des suspicions d'effets indésirables graves inattendus («SUSAR») à l'autorité nationale compétente [que ce soit directement ou par l'intermédiaire de l'*Eudravigilance Clinical Trials Module* («EVCTM» — module d'essais cliniques Eudravigilance), voir section 7.4] et au comité d'éthique (voir section 80);

— l'information des investigateurs (voir section 7.10);

— l'établissement d'un rapport annuel de sécurité pour l'autorité nationale compétente et le comité d'éthique (voir section 8).

16. Le promoteur devrait continuellement apprécier les avantages et les risques escomptés de l'essai clinique <sup>(9)</sup>, y compris en effectuant une évaluation continue de la sécurité des médicaments expérimentaux.

17. Le promoteur devrait prévoir des systèmes et des procédures opératoires standard écrites pour garantir la conformité avec les normes de qualité requises à chaque étape de la documentation, de la collecte des données, de la validation, de l'évaluation, de l'archivage, de l'établissement de rapports et du suivi du cas concerné.

<sup>(4)</sup> CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

<sup>(5)</sup> JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

<sup>(6)</sup> JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

<sup>(7)</sup> Pour des indications sur ces termes, voir le document *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(8)</sup> Article 3, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE. Voir également l'article 107, paragraphe 1, troisième alinéa, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée par la directive 2010/84/UE du 15 décembre 2010.

<sup>(9)</sup> ICH E6, section 2.2 — Bonnes pratiques cliniques.

18. En ce qui concerne les essais cliniques relatifs à des médicaments expérimentaux de thérapie innovante, des indications spécifiques sont fournies dans les lignes directrices détaillées relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne spécifiquement les médicaments de thérapie innovante <sup>(10)</sup>.
19. La délégation de tâches ne supprime pas la responsabilité ultime du promoteur ou de l'investigateur concernant la conduite des essais cliniques conformément à la législation applicable.

#### 4. NOTIFICATION D'ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES AU PROMOTEUR EFFECTUÉE PAR L'INVESTIGATEUR

##### 4.1. Base juridique et objet

20. L'article 16, paragraphe 1, de la directive 2001/20/CE, dispose ce qui suit:

«L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure de l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code.»

21. Cette obligation vise à garantir que le promoteur dispose des informations requises pour évaluer continuellement le rapport bénéfice/risque de l'essai clinique, conformément à l'article 3, paragraphe 2, point a), de la directive 2001/20/CE.

##### 4.2. «événement indésirable grave»

###### 4.2.1. «événement indésirable»

22. L'article 2, point m), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«événement indésirable» comme:

«toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement».

23. Un événement indésirable peut par conséquent être un signe nocif et non désiré (y compris un résultat anormal aux examens de laboratoire), un symptôme ou une maladie concomitantes à l'emploi d'un médicament, mais pas nécessairement liés au médicament <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. «événement indésirable grave»

24. L'article 2, point o), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«événement indésirable grave» comme suit:

«événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales».

25. Ces caractéristiques/conséquences doivent être examinées au moment où l'événement 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.
26. 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 (ci-après dénommés «événements médicaux importants») devraient également être considérés comme «graves» au sens de la définition.
27. Il faudrait s'appuyer sur un avis médical et scientifique au moment de décider si un événement peut être qualifié de «grave» conformément à ces critères <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Délais

28. L'investigateur doit immédiatement notifier au promoteur tous les événements indésirables graves à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure de l'investigateur («BI») <sup>(13)</sup> comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

###### 4.3.1. Notification immédiate et rapports ultérieurs

29. La notification immédiate devrait permettre au promoteur de prendre les mesures nécessaires pour traiter de nouveaux risques potentiels dans le contexte d'un essai clinique. Par conséquent, la notification immédiate devrait être effectuée par l'investigateur dans un délai très court qui ne doit en aucun cas dépasser 24 heures après la connaissance de l'événement indésirable grave.

30. Les rapports ultérieurs doivent permettre au promoteur de déterminer si l'événement indésirable grave nécessite une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'essai clinique, si l'information concernée n'était pas déjà disponible et fournie dans la notification initiale.

###### 4.3.2. Notification non immédiate

31. Dans les cas où la notification n'est pas requise immédiatement (voir section 4.3 ci-dessus), l'investigateur effectue la notification dans le délai approprié, en tenant compte des spécificités de l'essai et de l'événement indésirable grave, ainsi que d'éventuelles indications dans le protocole ou la BI <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, volume 10.

<sup>(11)</sup> Section 2.A.1 des notes explicatives ICH E2A.

<sup>(12)</sup> Des exemples sont fournis dans la section 2.B. des notes explicatives ICH E2A.

<sup>(13)</sup> Voir également les sections 2.5. et 2.6. des indications détaillées CT-1.

<sup>(14)</sup> Cf. note 13.

#### 4.4. Début et fin des notifications d'événements indésirables graves au promoteur

32. L'investigateur est chargé de notifier au promoteur tout événement indésirable grave qui concerne des participants qu'il traite dans le contexte de l'essai clinique. L'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les participants pour détecter des événements indésirables une fois l'essai terminé, sauf indication contraire dans le protocole <sup>(15)</sup>.
33. Les événements indésirables graves subis par un participant après la fin du traitement doivent être notifiés au promoteur si l'investigateur a connaissance de ces derniers <sup>(16)</sup>.

#### 5. NOTIFICATION D'ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES NON GRAVES ET/OU DE RÉSULTATS D'ANALYSE ANORMAUX AU PROMOTEUR EFFECTUÉE PAR L'INVESTIGATEUR

34. L'article 16, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE, dispose ce qui suit:

«Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.»

35. Pour la définition d'«événement indésirable», voir la section 4.2.1.

#### 6. TENUE DE REGISTRES PAR LE PROMOTEUR

36. L'article 16, paragraphe 4, première phrase, de la directive 2001/20/CE, dispose ce qui suit:

«Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs.»

#### 7. NOTIFICATION DE SUSPICIONS D'EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES INATTENDUS PAR LE PROMOTEUR

##### 7.1. Base juridique et objet

37. L'article 17, paragraphe 1, points a), b) et d), de la directive 2001/20/CE, dispose ce qui suit:

«Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible aux autorités compétentes de tous les États membres concernés, ainsi qu'au comité d'éthique, en tout état de

cause, dans un délai maximum de 7 jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ce cas, et que des informations pertinentes concernant les suites soient ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.

Toutes les suspicions d'autres effets indésirables graves inattendus sont notifiées aux autorités compétentes concernées, ainsi qu'au comité d'éthique concerné le plus rapidement possible, mais au plus tard dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois. [...]

Le promoteur informe également les autres investigateurs.»

38. L'article 17, paragraphe 3, point a), de la directive 2001/20/CE, dispose ce qui suit:

«Chaque État membre veille à ce que toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance soient immédiatement introduites dans une banque européenne de données accessible uniquement, conformément à l'article 11, paragraphe 1, aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence et à la Commission.»

39. Pour ce qui est de la «banque européenne de données» visée à l'article 17 de la directive 2001/20/CE, il s'agit de l'*Eudravigilance Clinical Trials Module* («EVCTM») <sup>(17)</sup>.

40. L'objectif de l'obligation de notification envers les autorités nationales compétentes (que ce soit directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'EVCTM, voir section 7.4) est de sensibiliser les autorités nationales compétentes aux SUSAR et de collecter des informations de sécurité sur le profil de sécurité d'un médicament expérimental, ce qui donnera ensuite à l'autorité nationale compétente la possibilité:

— d'évaluer, eu égard aux différentes SUSAR notifiées, si un médicament expérimental présente un risque inconnu pour le participant; et

— de prendre des mesures pour protéger la sécurité des participants, si nécessaire.

41. L'objectif de l'obligation de notification envers le comité d'éthique (voir section 80) est de sensibiliser le comité d'éthique aux SUSAR survenues sur le territoire de l'État membre concerné.

42. L'objectif de l'obligation de notification envers l'investigateur (voir section 7.10) est d'informer ce dernier des problèmes de sécurité liés aux SUSAR détectées.

<sup>(15)</sup> Il existe, pour les médicaments de thérapie innovante, des dispositions spécifiques dans la section 8 des lignes directrices détaillées relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne spécifiquement les médicaments de thérapie innovante ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(16)</sup> Voir section 3.E.3 des notes explicatives ICH E2A.

<sup>(17)</sup> <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp>

## 7.2. Suspicion d'effet indésirable grave inattendu

### 7.2.1. «Effet indésirable» — causalité

43. L'article 2, point n), de la directive 2001/20/CE, définit le terme d'«effet indésirable» comme suit:

«toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée».

44. Cette définition couvre également les erreurs de médication et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris la mauvaise utilisation ou l'abus du produit.
45. La définition suggère l'éventualité raisonnable d'un lien de causalité entre l'événement et le médicament expérimental. Cela signifie qu'il existe des faits (preuves) ou des arguments suggérant un lien de causalité.
46. Une réaction nocive et non désirée à un médicament non expérimental qui ne résulte pas d'une interaction éventuelle avec un médicament expérimental n'est, par définition, pas une SUSAR (voir également section 7.6). Pour d'éventuelles mesures de suivi, il convient de se reporter à la section 7.11.3.

### 7.2.2. Effet indésirable «grave»

47. En ce qui concerne le critère de «gravité», voir la section 4.2.2.

### 7.2.3. Effet indésirable «inattendu»

#### 7.2.3.1. Définition

48. L'article 2, point p), de la directive 2001/20/CE, définit l'«effet indésirable inattendu» comme suit:

«effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit).»

49. Le terme de «gravité» est utilisé ici pour décrire l'intensité d'un événement spécifique. Il convient de le distinguer du terme «grave»<sup>(18)</sup> utilisé à d'autres endroits.
50. 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 événements inattendus<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Des exemples sont fournis dans la section 2.B. des notes explicatives ICH E2A.

<sup>(19)</sup> Des exemples sont fournis dans la section 2.C.2. des notes explicatives ICH E2A.

### 7.2.3.2. Informations de référence sur la sécurité

51. La prévisibilité d'un effet indésirable est déterminée par le promoteur dans les informations de référence sur la sécurité («IRS»). Il convient de se fonder sur la perspective d'événements observés précédemment et non sur ce qui pourrait être escompté compte tenu des propriétés pharmacologiques d'un médicament<sup>(20)</sup>.
52. Les IRS sont incluses dans la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit ou dans la BI<sup>(21)</sup>. La lettre d'envoi qui est présentée avec la demande à l'autorité nationale compétente devrait faire référence aux IRS<sup>(22)</sup>.
53. Si les IRS sont incluses dans la BI, celle-ci devrait contenir une section clairement définie à cet effet. Cette section devrait inclure des informations sur la fréquence et la nature des effets indésirables.
54. Si le médicament expérimental fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs États membres concernés avec différentes notices jointes au résumé des caractéristiques du produit, le promoteur devrait sélectionner la notice la plus adaptée, en matière de sécurité des participants, en tant qu'IRS<sup>(23)</sup>.
55. Les IRS peuvent changer au cours d'un essai clinique. Il s'agit généralement d'une modification substantielle<sup>(24)</sup>. Aux fins de la notification des SUSAR, la version des IRS qui s'applique est celle en vigueur au moment de l'apparition des SUSAR<sup>(25)</sup>. Par conséquent, une modification des IRS a une incidence sur le nombre d'effets indésirables à notifier en tant que SUSAR. Pour les IRS applicables aux fins du rapport annuel de sécurité, voir la section 8.

## 7.3. Évaluation de la gravité, de la causalité et de la prévisibilité

56. Le promoteur doit veiller à ce que soient notifiés tous les effets indésirables qui, cumulativement:
- ont une possibilité raisonnable d'avoir un lien de causalité (voir section 7.2.1) avec un médicament expérimental;

<sup>(20)</sup> Voir section 2.C. des notes explicatives ICH E2A.

<sup>(21)</sup> Pour davantage d'informations, voir la section 2.6. des indications détaillées CT-1.

<sup>(22)</sup> Pour davantage d'informations, voir la section 2.3. des indications détaillées CT-1.

<sup>(23)</sup> Cf. note 21.

<sup>(24)</sup> Pour davantage d'informations, voir les sections 3.3. et 3.4. des indications détaillées CT-1.

<sup>(25)</sup> Cf. note 21.

- sont «graves» (voir section 7.2.2); et
- sont «inattendus» (voir section 7.2.3).

#### 7.3.1. «Gravité»

57. La décision de qualifier un événement de grave ou non grave est généralement prise par l'investigateur effectuant la notification (voir section 4.2.2).

#### 7.3.2. Causalité

58. L'existence de la possibilité raisonnable d'un lien de causalité est généralement évaluée par l'investigateur.
59. En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur effectuant la notification, le promoteur devrait consulter celui-ci et l'encourager à émettre un avis à cet égard. L'importance du lien de causalité établie par l'investigateur dans son évaluation ne devrait pas être minimisée par le promoteur. Si le promoteur se trouve en désaccord avec l'évaluation de la causalité fournie par l'investigateur, l'avis de l'investigateur et celui du promoteur devraient tous deux être joints au rapport.

#### 7.3.3. «Prévisibilité»

60. L'évaluation de la prévisibilité est généralement effectuée par le promoteur.
61. La «prévisibilité» d'un effet indésirable grave est évaluée à la lumière des IRS (voir section 7.2.3.2).
62. Si des informations sur la prévisibilité ont été mises à disposition par l'investigateur effectuant la notification, elles doivent être prises en compte par le promoteur.

### 7.4. SUSAR notifiées à l'autorité nationale compétente (directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'EVCTM)

#### 7.4.1. Introduction

63. Les SUSAR doivent être notifiées à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné.
64. En outre, ces rapports doivent être intégrés dans l'EVCTM.
65. À l'avenir, pour simplifier le déroulement des tâches et pour éviter d'alimenter l'EVCTM avec des doublons, la notification des SUSAR à l'autorité nationale compétente devrait être effectuée pour toutes les SUSAR par l'intermédiaire de l'EVCTM. À cette fin, les capacités de l'EVCTM sont actuellement améliorées conformément à la section 9.3, pour doter ce dernier de «fonctionnalités améliorées». Lorsque les fonctionnalités améliorées auront été mises en œuvre, des «mesures définitives» (voir section 7.4.3) s'appliqueront. D'ici là, pendant la période de transition, des «mesures transitoires» (voir section 7.4.2) s'appliquent.
66. La Commission annoncera publiquement l'adoption de ces mesures définitives, après que celles-ci auront été élaborées conjointement par la Commission, l'Agence européenne des médicaments (ci-après dénommée «l'Agence») et les autorités nationales compétentes.

67. Concernant la notification à l'autorité nationale compétente, il convient de distinguer la notification directe de la notification indirecte:

- «Notification directe»: le promoteur notifie les SUSAR directement en tant que rapports de sécurité individuels à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné <sup>(26)</sup>;

- «Notification indirecte»/«Notification indirecte par l'intermédiaire de l'EVCTM»: le promoteur notifie les SUSAR en tant que rapports de sécurité individuels par l'intermédiaire de l'EVCTM à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. SUSAR à notifier et modalités de notification (mesures transitoires)

68. Les mesures transitoires (voir section 7.4.1) pour la notification des SUSAR aux autorités nationales compétentes sont les suivantes:

##### 7.4.2.1. SUSAR à notifier (mesures transitoires)

69. Le promoteur d'un essai clinique effectué dans au moins un État membre devrait notifier les SUSAR suivantes:

- toutes les SUSAR survenues lors dudit essai clinique, que ces SUSAR soient apparues sur un site d'essai dans un État membre ou sur un site d'essai dans un pays tiers concerné;

- toutes les SUSAR liées à la même substance active (indépendamment de la forme et du dosage pharmaceutique ou de l'indication faisant l'objet de l'investigation) au cours d'un essai clinique effectué exclusivement dans un pays tiers ou exclusivement dans un autre État membre, si ledit essai clinique 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 <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Pour des détails sur l'État membre «concerné», voir ci-après.

<sup>(27)</sup> Cf. note 26.

<sup>(28)</sup> La fourniture du médicament expérimental ou d'informations liées à la sécurité à un futur titulaire potentiel d'autorisation de mise sur le marché ne devrait pas être considérée comme une élaboration conjointe.

- 7.4.2.2. Modalités de notification (mesures transitoires)
70. Dans les mesures transitoires, les modalités de notification sont les suivantes:
- a) notification à l'autorité nationale compétente <sup>(29)</sup>:
- les SUSAR visées à la section 7.4.2.1, première puce, sont notifiées à l'autorité nationale compétente de chaque État membre dans lequel l'autorité nationale compétente a autorisé l'essai clinique;
  - les SUSAR visées à la section 7.4.2.1, seconde puce, sont notifiées à l'autorité nationale compétente de chaque État membre dans lequel l'autorité nationale compétente a autorisé l'essai clinique qui est effectué dans l'UE.
71. La notification des SUSAR à l'autorité nationale compétente débute à compter de l'autorisation de l'essai clinique par cette même autorité <sup>(30)</sup>. Elle prend fin à l'achèvement du traitement de tous les participants dans l'État membre concerné.
- b) Alimentation de l'EVCTM:
72. L'État membre dans lequel une SUSAR est survenue doit veiller à ce que l'EVCTM soit alimentée avec les SUSAR qui lui sont notifiées, conformément à la présente section. À cet effet, l'État membre peut:
- prévoir que l'autorité nationale compétente alimente l'EVCTM;
  - prévoir une notification indirecte; ou
  - laisser au promoteur le choix d'une notification directe ou indirecte. Dans ce cas, si le promoteur choisit la notification directe, il convient de s'assurer que l'EVCTM soit alimentée par l'autorité nationale compétente.
73. Si la SUSAR est survenue dans un pays tiers et si l'essai clinique est également effectué dans l'UE, le promoteur devrait effectuer la notification indirectement par l'intermédiaire de l'EVCTM ou choisir l'un des États membres dans lequel l'autorité nationale compétente alimente l'EVCTM et a autorisé l'essai clinique.
74. Si l'essai clinique est exclusivement effectué dans un pays tiers, et que la SUSAR est notifiée à l'autorité nationale compétente d'un État membre (voir section 7.4.2.1, deuxième puce), le promoteur devrait effectuer la notification indirectement par l'intermédiaire de l'EVCTM ou choisir l'un des États membres dans lequel l'autorité nationale compétente alimente l'EVCTM et a autorisé l'essai clinique qui est effectué dans l'UE.
75. Les SUSAR recensées après la fin de l'essai <sup>(31)</sup> devraient également être notifiées. Dans ce cas, il faudrait effectuer une notification indirecte par l'intermédiaire de l'EVCTM.
- 7.4.3. SUSAR à notifier et modalités de notification (mesures définitives)
76. Les mesures définitives (voir section 7.4.1) pour la notification des SUSAR sont les suivantes:
- 7.4.3.1. SUSAR à notifier (mesures définitives)
77. Le promoteur d'un essai clinique effectué dans au moins un État membre devrait notifier les SUSAR suivantes:
- toutes les SUSAR survenues lors dudit essai clinique, que ces SUSAR soient apparues sur un site d'essai dans un État membre ou dans un pays tiers concerné; et
  - toutes les SUSAR liées à la même substance active (indépendamment de la forme et du dosage pharmaceutique ou de l'indication faisant l'objet de l'investigation) au cours d'un essai clinique effectué exclusivement dans un pays tiers, si ledit essai clinique 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 <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. Modalités de notification (mesures définitives)
78. Les SUSAR à notifier conformément à la section 7.4.3.1 sont notifiées indirectement aux autorités nationales compétentes de tous les États membres concernés par l'intermédiaire de l'EVCTM.

<sup>(29)</sup> Une liste d'adresses et de bases de données concernant les autorités nationales compétentes est disponible à l'adresse suivante: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm).

<sup>(30)</sup> En ce qui concerne les SUSAR survenues avant l'autorisation, voir la section 2.1.4.2. des indications détaillées CT-1.

<sup>(31)</sup> En ce qui concerne la notion de «fin de l'essai», voir la section 4 des indications détaillées CT-1.

<sup>(32)</sup> Cf. note 28.

79. Les promoteurs ne disposent peut-être pas des ressources et de l'expérience en matière de notification indirecte. Par conséquent, le promoteur peut:

- effectuer une notification directe, lorsque cette possibilité est offerte par un État membre dans lequel la SUSAR doit être notifiée;
- déléguer la notification indirecte à une autre personne. Par exemple, lorsqu'un partenaire commercial est concerné (comme le titulaire d'autorisation de mise sur le marché du médicament expérimental), la notification indirecte pourrait lui être déléguée <sup>(33)</sup>.

80. Les SUSAR recensées après la fin de l'essai <sup>(34)</sup> devraient également être notifiées. Dans ce cas, il faudrait effectuer une notification indirecte par l'intermédiaire de l'EVCTM.

#### 7.5. Notification des SUSAR au comité d'éthique

81. Les comités d'éthique n'ont pas accès à l'EVCTM <sup>(35)</sup>.
82. Les promoteurs devraient notifier au comité d'éthique délivrant l'«avis unique» conformément à l'article 7 de la directive 2001/20/CE toutes les SUSAR survenues lors de l'essai clinique concerné, si les SUSAR sont survenues sur le territoire de l'État membre concerné.
83. Il est recommandé que le comité d'éthique et l'autorité nationale compétente restent en contact étroit sur des questions liées à la sécurité des participants, le cas échéant.

#### 7.6. Effets indésirables à ne pas notifier en tant que SUSAR

84. Les sections 7.4 et 7.5 contiennent une liste exhaustive des SUSAR qu'il y a lieu de notifier. En particulier, il n'est pas nécessaire que le promoteur notifie en tant que SUSAR:
- les effets indésirables liés non pas à un médicament expérimental mais à un médicament non expérimental pris par le participant et sans interaction avec le médicament expérimental (voir section 7.2.1);
  - les SUSAR survenues lors d'un essai clinique effectué (partiellement ou exclusivement) dans l'UE, essai pour lequel il n'est pas le promoteur. Ces SUSAR peuvent être portées à l'attention du promoteur par des rapports individuels, des publications (comme la littérature universitaire) ou des autorités de réglementation <sup>(36)</sup>;

- les effets indésirables survenus dans un pays tiers non concerné par un essai clinique, s'agissant d'un médicament qui serait commercialisé dans ce pays mais exclusivement utilisé en tant que médicament expérimental dans l'UE.

85. Sinon, ces cas sont traités par l'intermédiaire de notifications autres que des notifications SUSAR et par des mesures de suivi (voir sections 7.11.3 et 7.11.4).

86. Les règles de pharmacovigilance restent inapplicables dans ces cas (voir section 2).

#### 7.7. Délais applicables à la notification d'informations importantes sur les SUSAR ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort

##### 7.7.1. Notification des «informations importantes»

87. Le promoteur doit notifier toutes les informations «importantes», à savoir les informations nécessaires pour:
- vérifier si les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique continuent à justifier les risques prévisibles; et
  - traiter la notification administrativement.
88. Il convient de s'appuyer sur un jugement médical et scientifique pour distinguer les informations importantes de celles qui ne le sont pas.
89. En particulier, les nouvelles informations administratives qui pourraient avoir une incidence sur la gestion du dossier doivent être considérées comme «importantes». On citera à titre d'exemple les informations qui peuvent aider à détecter d'éventuels doublons (lorsque le promoteur prend connaissance de nouveaux identifiants qui ont peut-être déjà été utilisés lors de communications précédentes, par exemple).
90. Il peut advenir, après la notification initiale, que l'événement ne soit pas une SUSAR, par exemple en raison d'un manque de causalité, de gravité ou de prévisibilité (ci-après «déclassement»). Il convient de considérer les déclassements comme des informations pertinentes.

91. Des exemples d'informations non pertinentes incluent des changements mineurs de dates ou des corrections d'erreurs typographiques dans la version précédente du dossier.

<sup>(33)</sup> Voir la section 5.1 du formulaire de demande d'essai clinique ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(34)</sup> Cf. note 31.

<sup>(35)</sup> Article 17, paragraphe 3, point a), de la directive 2001/20/CE.

<sup>(36)</sup> La notification de ces SUSAR provoquerait des doublons puisque, dans un système opérationnel, ces SUSAR seraient notifiées quoi qu'il arrive.

## 7.7.2. Délais, départ

92. Lors de l'application des règles relatives à la notification des informations importantes dans les délais impartis, il convient de respecter les consignes ci-dessous.
93. Le délai de notification immédiate initiale (jour 0 = Di 0) commence à courir dès que les informations contenant les critères minimaux de notification ont été reçues par le promoteur <sup>(37)</sup>.
94. En ce qui concerne les SUSAR ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort, le promoteur devrait notifier au moins les informations minimales dès que possible et en tout état de cause dans un délai maximum de sept jours après qu'il a eu connaissance du dossier.
95. Si la notification initiale est incomplète, par exemple si le promoteur n'a pas fourni toutes les informations/évaluations dans le délai de sept jours, ce dernier est tenu de présenter un rapport complet fondé sur les informations initiales dans un délai supplémentaire de huit jours. Dans ce cas, il convient de ne pas modifier la date de réception à l'égard de la notification initiale <sup>(38)</sup>.
96. Si le promoteur reçoit de nouvelles informations importantes sur un dossier qui a déjà été notifié, le décompte recommence au jour 0, c'est-à-dire à la date de réception des nouvelles informations. Ces informations devraient être notifiées dans le contexte d'un rapport ultérieur dans un délai de 15 jours <sup>(39)</sup>.
97. Les informations minimales incluent, au moins, tous les éléments suivants:
- un numéro EudraCT valide (le cas échéant) <sup>(40)</sup>;
  - le numéro d'étude du promoteur <sup>(41)</sup>;
  - un code de participant identifiable <sup>(42)</sup>;
  - un rapporteur identifiable <sup>(43)</sup>;
- une SUSAR <sup>(44)</sup>;
- un médicament expérimental suspect (y compris le nom-code de la substance active) <sup>(45)</sup>;
- une évaluation de la causalité <sup>(46)</sup>.
98. En outre, pour que la notification puisse être traitée électroniquement de manière adéquate, les informations administratives suivantes devraient être fournies:
- l'identificateur unique du rapport de sécurité (dossier) de l'expéditeur <sup>(47)</sup>;
  - la date de réception des informations initiales provenant de la source primaire <sup>(48)</sup>;
  - la date de réception des informations les plus récentes <sup>(49)</sup>;
  - le numéro d'identification mondial unique du dossier <sup>(50)</sup>;
  - l'identificateur de l'expéditeur <sup>(51)</sup>.
99. Pour ce qui est de la présentation et de la structure des informations, voir la section 7.9.

## 7.8. Délais applicables aux SUSAR n'ayant pas entraîné ou ne pouvant pas entraîner la mort

100. Les SUSAR n'ayant pas entraîné ou ne pouvant pas entraîner la mort doivent être notifiées dans un délai de 15 jours.
101. Il se peut, dans certains cas, qu'une SUSAR ait entraîné ou puisse entraîner la mort alors qu'elle n'était pas considérée initialement comme ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort. Les SUSAR n'ayant pas entraîné ou ne pouvant pas entraîner la mort devraient être notifiées dès que possible, dans un délai de 15 jours. Le rapport ultérieur relatif aux SUSAR ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort devrait être élaboré dès que possible, dans un délai maximal de sept jours à compter du moment où la réaction ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort a été observée pour la première fois. En ce qui concerne le rapport ultérieur, voir la section 7.7.2.

<sup>(37)</sup> Si la tâche a été déléguée à une autre personne, le délai court à compter de la date de réception par cette autre personne.

<sup>(38)</sup> En cas de transmission électronique du rapport de sécurité individuel, cela signifie que la date indiquée sous l'élément d'information A.1.6 «Receive date» de ICH E2B(R2) doit être identique à celle indiquée sous l'élément d'information A.1.7 «Receipt date» de ICH E2B(R2).

<sup>(39)</sup> En cas de transmission électronique du rapport de sécurité individuel, cela signifie que la date indiquée sous l'élément d'information A.1.6 «Receive date» de ICH E2B(R2) doit être identique à la date de réception de la notification initiale. Sous l'élément d'information A.1.7 «Receipt date» de ICH E2B(R2), il convient d'indiquer la date de réception par le promoteur de nouvelles informations importantes sur le dossier.

<sup>(40)</sup> À inclure sous l'élément d'information A.2.3.1 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(41)</sup> À inclure sous l'élément d'information A.2.3.2 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(42)</sup> À inclure sous la section B.1 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(43)</sup> À inclure sous la section A.2 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(44)</sup> À inclure sous la section B.2 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(45)</sup> À inclure sous la section B.4 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(46)</sup> À inclure sous la section B.4.k.18 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(47)</sup> À inclure sous l'élément d'information A.1.0.1 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(48)</sup> À inclure sous l'élément d'information A.1.6 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(49)</sup> À inclure sous l'élément d'information A.1.7 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(50)</sup> À inclure sous l'élément d'information A.1.10 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

<sup>(51)</sup> À inclure sous l'élément d'information A.3.1.2 de ICH E2B(R2) en cas de transmission électronique.

102. Dans les cas où une SUSAR a entraîné ou aurait pu entraîner la mort alors qu'elle n'était pas considérée initialement comme ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort, il y a lieu d'élaborer un rapport combiné si la notification initiale n'a pas encore été présentée.

### 7.9. Présentation de la notification

#### 7.9.1. En cas de notification indirecte

103. En ce qui concerne les modalités de la notification indirecte d'un rapport de sécurité individuel par l'intermédiaire de l'EVCTM, il convient de se reporter aux documents suivants:

- la version actuelle des *ICH E2B guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* [ci-après «ICH E2B(R2)»] <sup>(52)</sup>; et
- la version actuelle de la *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* <sup>(53)</sup>.

104. Il convient de souligner que:

- le promoteur devrait fournir, avant de remplir le formulaire de demande d'essai clinique <sup>(54)</sup>, des informations sur le médicament expérimental dans l'*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (dictionnaire des médicaments EudraVigilance — ci-après dénommé «l'EVMPD» <sup>(55)</sup>) <sup>(56)</sup>;
- les données à contenu libre devaient être rédigées en anglais;
- seules les notifications conformes aux règles de validation <sup>(57)</sup> sont admises dans l'EVCTM;
- les données relevant des champs codés devraient respecter des terminologies, des présentations et des normes reconnues au plan international pour la mise en œuvre de la pharmacovigilance.

<sup>(52)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(53)</sup> Document de référence EMA/H/20665/04/Final 2<sup>e</sup> révision du 15 octobre 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> Afin d'harmoniser les informations entre les demandes d'essai clinique et les SUSAR y afférentes notifiées aux autorités compétentes, une liste de toutes les substances actives figurant dans l'*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary*, y compris les codes des substances liées au développement, sera mise à disposition du public et destinée à être utilisée pour remplir les champs concernés du formulaire de demande d'essai clinique EudraCT.

<sup>(56)</sup> L'Agence prévoira une «fonction d'aide» destinée aux promoteurs ayant des difficultés à accéder aux informations de l'EVMPD ou à y introduire des données.

<sup>(57)</sup> Voir la *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, document de référence EMA/H/20665/04/Final Revision 2 du 15 octobre 2010.

105. En ce qui concerne les initiales ou les noms des personnes, si ces éléments sont connus de l'expéditeur mais ne peuvent être rapportés compte tenu des exigences en matière de protection des données à caractère personnel, il convient de l'indiquer dans la notification <sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. En cas de notification directe

106. Les informations devraient être structurées de la même manière que pour les notifications indirectes afin de permettre à l'autorité nationale compétente d'alimenter l'EVCTM.

107. Il convient d'appliquer également ce principe au cours des mesures transitoires mentionnées à la section 7.4.2.

### 7.10. Informer l'investigateur

108. L'article 17, paragraphe 1, point d), de la directive 2001/20/CE dispose que «le promoteur informe également les autres investigateurs».

109. Les informations devraient être concises et pratiques. Par conséquent, les informations sur les SUSAR devraient autant que possible être regroupées en une énumération de SUSAR par période comme l'exigent la nature du projet de recherche/projet de développement clinique et le volume des SUSAR générées. Cette énumération devrait être accompagnée d'un résumé concis de l'évolution du profil de sécurité du médicament expérimental.

110. En ce qui concerne l'administration de traitement en aveugle, voir la section 7.11.1.

### 7.11. Autres questions

#### 7.11.1. Administration de traitement comportant une levée de l'insu <sup>(59)</sup>

111. En règle générale, seules les SUSAR pour lesquelles le traitement n'a pas été administré en aveugle au participant doivent être notifiées par le promoteur à l'autorité nationale compétente (que ce soit directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'EVCTM, voir section 7.4), ainsi qu'au comité d'éthique (voir la section 7.5).

112. Les investigateurs (voir section 7.10) devraient uniquement recevoir des informations aveugles, sauf si la fourniture d'informations non aveugles est jugée nécessaire pour des raisons de sécurité <sup>(60)</sup>.

113. Au cours d'un essai clinique, l'investigateur devrait uniquement lever l'insu sur l'administration du traitement si cela s'avère nécessaire à la sécurité du participant.

<sup>(58)</sup> En ce qui concerne les éléments d'information d'ICH E2B, les champs devraient être alimentés selon le principe de «confidentialité».

<sup>(59)</sup> Voir également la section 3.D des notes explicatives ICH E2A.

<sup>(60)</sup> De plus amples informations sont fournies à la section 3.D des notes explicatives ICH E2A.

114. Quant au promoteur, lorsqu'un événement peut être une SUSAR, il ne devrait lever l'insu que pour le participant concerné. L'aveugle devrait être maintenu pour les personnes chargées de la mise en œuvre de l'étude (comme les membres de la direction, les vérificateurs et les investigateurs) et pour celles chargées de l'analyse des données et de l'interprétation des résultats à la fin de l'étude, comme le personnel chargé de la biométrie. Les informations non aveugles ne devraient être accessibles qu'aux personnes devant nécessairement participer à l'élaboration des notifications de sécurité adressées aux autorités nationales compétentes (que ce soit directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'EVCTM), aux comités d'éthique et aux comités de contrôles en matière de sauvegarde des données (ci-après «DSMB») <sup>(61)</sup>, ou aux personnes effectuant en permanence des évaluations de la sécurité au cours de l'essai.

115. Toutefois, pour les essais concernant des maladies engendrant des taux élevés de morbidité et de mortalité, dans lesquels les critères d'efficacité peuvent également être des SUSAR ou lorsque la mortalité ou une autre conséquence grave (pouvant potentiellement être notifiée en tant que SUSAR) représente le critère d'efficacité d'un essai clinique, l'intégrité de l'essai clinique peut être compromise si l'insu est systématiquement levé. Dans de telles circonstances, le promoteur devrait, lors de la procédure d'autorisation, parvenir à un accord quant aux événements graves qui seront traités comme s'ils étaient liés à la maladie et non soumis à une levée systématique de l'insu ainsi qu'à une notification immédiate <sup>(62)</sup>.

116. Pour ce type d'essai, il est fortement recommandé aux promoteurs de désigner des DSMB indépendants pour réexaminer régulièrement les données sur la sécurité d'un essai en cours et, si nécessaire, recommander au promoteur de continuer ou de modifier l'essai ou encore de mettre un terme à celui-ci. La composition et le fonctionnement du DSMB devraient être décrits dans le protocole.

117. Dans tous les cas, après une levée de l'insu, si l'événement s'avère être une SUSAR (par exemple en ce qui concerne la prévisibilité), les règles de notification des SUSAR s'appliquent (voir les sections ci-dessus). Pour les cas dans lesquels les SUSAR ne deviennent apparentes qu'après que l'essai est arrivé à son terme, il convient de se reporter à la section 7.4.

#### 7.11.2. SUSAR associées à un comparateur actif ou à un placebo

118. Les comparateurs et les placebos sont des médicaments expérimentaux <sup>(63)</sup>. Par conséquent, les SUSAR associées à un médicament de comparaison suivent les mêmes exigences en matière de notification que s'il s'agissait d'un médicament expérimental. Les événements associés

à un placebo ne répondront généralement pas aux critères applicables à une SUSAR et donc à une notification immédiate. Toutefois, lorsque des SUSAR sont associées à un placebo (par exemple une réaction due à un excipient ou une impureté), le promoteur devrait notifier de tels cas <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Effets indésirables liés à des médicaments non expérimentaux

119. Un effet indésirable grave lié non pas à un médicament expérimental mais à un médicament non expérimental n'est pas une SUSAR et ne doit pas être notifié en tant que telle (voir section 7.2.1).

120. Si les prescriptions légales contenues dans les règles de pharmacovigilance telles qu'elles sont établies dans la directive 2001/83/CE et dans le règlement (CE) n° 726/2004 ne s'appliquent pas (voir section 2) aux réactions indésirables à des médicaments expérimentaux ou non expérimentaux, dans les cas où le médicament non expérimental est un médicament autorisé, les investigateurs et les promoteurs sont encouragés à notifier les suspicions de réactions indésirables audit médicament aux autorités nationales compétentes ou au titulaire d'autorisation de mise sur le marché.

#### 7.11.4. Questions de sécurité ne relevant pas de la définition d'une SUSAR — autres mesures

121. Lors d'un essai clinique, des événements peuvent se produire qui ne relèvent pas de la définition d'une SUSAR et qui ne sont donc pas soumis aux exigences de notification relatives aux SUSAR, même s'ils peuvent s'avérer utiles à la sécurité du participant. Exemples <sup>(65)</sup>:

— de nouveaux événements liés à l'exécution d'un essai ou à l'élaboration d'un médicament expérimental susceptible d'affecter la sécurité des participants, comme:

— un événement indésirable grave qui pourrait être associé aux procédures de l'essai et qui pourrait altérer l'exécution de l'essai;

— un danger important pour les participants tel que le manque d'efficacité d'un médicament expérimental utilisé pour le traitement d'une maladie mettant en danger la vie du patient;

— une découverte importante en matière de sécurité, issue d'une nouvelle étude réalisée sur des animaux (concernant la carcinogénicité, par exemple);

— la cessation temporaire d'un essai pour des raisons de sécurité si l'essai est réalisé avec les mêmes médicaments expérimentaux dans un autre pays par le même promoteur;

<sup>(61)</sup> Concernant les DSMB, voir également les indications détaillées de l'EMA sur les comités de contrôle des données, document de référence EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Voir la section 2.5 des indications détaillées CT-1.

<sup>(63)</sup> Article 2, point d), de la directive 2001/20/CE.

<sup>(64)</sup> L'ingrédient suspecté du placebo devrait être précisé sous l'élément d'information B.4.k.2.2 de ICH E2B(R2) «nom de la substance active».

<sup>(65)</sup> Des exemples sont fournis dans la section 3.A.2 des notes explicatives ICH E2A.

- des recommandations du DSMB, le cas échéant, si elles s'avèrent pertinentes pour la sécurité des participants;
- dans le cas des médicaments expérimentaux de thérapie innovante, des informations pertinentes en matière de sécurité concernant l'approvisionnement ou le donneur.

122. Ces événements/observations ne sont pas notifiés en tant que SUSAR mais peuvent nécessiter d'autres mesures, telles que:

- des mesures de sécurité urgentes et leur notification [article 10, point b), de la directive 2001/20/CE; voir également la section 3.9 des indications détaillées CT-1];
- des modification substantielles [article 10, point a), de la directive 2001/20/CE; voir également la section 3.7 des indications détaillées CT-1]; ou
- un arrêt anticipé de l'essai [article 10, point c), de la directive 2001/20/CE; voir également la section 4.2.2 des indications détaillées CT-1].

123. En outre, il est recommandé au promoteur d'informer l'autorité nationale compétente et le comité d'éthique des questions de sécurité qui pourraient matériellement altérer l'évaluation actuelle du rapport bénéfice/risque d'un médicament expérimental mais qui ne correspondent pas aux mesures mentionnées ci-dessus.

#### 8. PRÉSENTATION D'UN RAPPORT ANNUEL DE SÉCURITÉ PAR LE PROMOTEUR À L'AUTORITÉ NATIONALE COMPÉTENTE ET AU COMITÉ D'ÉTHIQUE

124. L'article 17, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE, dispose ce qui suit:

«Une fois par an pendant toute la durée de l'essai clinique, le promoteur fournit aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit et au comité d'éthique une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants.»

125. Le rapport est adressé à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique de l'État membre concerné.

126. Le rapport devrait uniquement être soumis à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique si le traitement des participants est toujours en cours dans l'État membre concerné <sup>(66)</sup>.

127. Pour des détails concernant l'établissement du rapport annuel de sécurité, y compris les règles relatives à une levée de l'insu, il est fait référence aux indications détaillées ICH Topic E2F — *Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> («DSUR», ci-après «notes explicatives ICH E2F»). Des

«DSUR types» ont été publiés à l'issue de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de médicaments à usage humain (ICH). Ces «DSUR types» tiennent compte des différents niveaux de connaissance concernant un médicament, selon que le promoteur est titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou non <sup>(68)</sup>.

128. Le rapport devrait présenter, dans une annexe, les IRS effectives au départ de la période de notification (voir la section 7.2.3.2; voir également les sections 2.6 et 3.20 des notes explicatives ICH E2F)

129. Les IRS effectives au départ de la période de notification serviront d'IRS au cours de cette même période <sup>(69)</sup>.

130. Si des changements notables sont apportés aux IRS durant la période de notification, ceux-ci doivent être indiqués dans le rapport annuel de sécurité <sup>(70)</sup> <sup>(71)</sup>. En outre, dans ce cas, les IRS révisées devraient être présentées en tant qu'annexe du rapport <sup>(72)</sup>, en plus des IRS effectives au départ de la période de notification (voir ci-dessus). En dépit des changements apportés aux IRS, les IRS effectives au départ de la période de notification serviront d'IRS au cours de cette même période <sup>(73)</sup>.

## 9. FONCTIONNALITÉS DE L'EVCTM

### 9.1. Introduction

131. Les objectifs visés par l'EVCTM sont les suivants:

- mettre à disposition une présentation générale des SUSAR qu'il y a lieu de prendre en compte pour la surveillance des essais cliniques dans l'ensemble de l'UE et dans chaque État membre;
- simplifier la notification aux autorités nationales compétentes par l'intermédiaire d'une notification indirecte, en particulier dans le cas des essais multinationaux;
- simplifier la communication des SUSAR entre les autorités nationales compétentes, la Commission et l'Agence.

<sup>(68)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(69)</sup> Voir section 2.6 des notes explicatives ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Voir section 3.4 des notes explicatives ICH E2F.

<sup>(71)</sup> En règle générale, il s'agit également de modifications substantielles, voir section 3.4.3.b des indications détaillées CT-1.

<sup>(72)</sup> Cf. note 69.

<sup>(73)</sup> Cela signifie que les IRS sur lesquelles se fonde le rapport annuel peuvent ne pas être identiques aux IRS modifiées sur lesquelles se fonde la notification SUSAR (voir section 7.2.3.2).

<sup>(66)</sup> Voir section 2.3 des notes explicatives ICH E2F.

<sup>(67)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

132. Les données contenues dans l'EVCTM ne sont pas accessibles à d'autres personnes que les autorités nationales compétentes, l'Agence et la Commission <sup>(74)</sup>.

133. L'EVCTM fonctionne sur la base de listes de sélection, de menus déroulants et de dictionnaires ou de codes ou textes générés automatiquement. Il est admis que certains dictionnaires ne seront pas disponibles dans toutes les langues officielles et pourront, au départ, n'être consultables qu'en anglais. Les traductions des dictionnaires ne seront exploitées que lorsque les auteurs des dictionnaires auront rendu disponibles les dernières versions complètes.

### 9.2. Fonctionnalités de base

134. Les fonctionnalités de base de l'EVCTM permettent:

- une notification indirecte fondée sur la version actuelle des présentations reconnues au plan international;
- la production de rapports spécifiques intégrant des méthodes statistiques de détection des signaux dotés d'une option de filtrage primaire par pays source, type de notification, caractéristiques du médicament, numéro de la base européenne de données sur les essais cliniques EudraCT (numéro EudraCT), organisme expéditeur (autorités nationales compétentes, promoteurs), date de notification;
- des demandes concernant:
  - le nombre de SUSAR notifiées pour un ou plusieurs médicaments expérimentaux ou substances actives;
  - le nombre de SUSAR notifiées par catégorie d'âge ou par indication (si elle est précisée) pour un ou plusieurs médicaments expérimentaux ou substances actives;

— le nombre de SUSAR notifiées pour un essai clinique donné sur la base d'un ou plusieurs numéros EudraCT;

— des listes détaillées de cas individuels de réactions regroupées à tous les niveaux de classement du MedDRA pour un ou plusieurs médicaments ou substances actives;

— des rapports de suivi de réaction statique pour un ou plusieurs médicaments ou substances actives donnés.

### 9.3. Fonctionnalités améliorées

135. Après les mesures transitoires (section 7.4.1), l'EVCTM disposera de fonctionnalités améliorées en liaison avec EudraCT, ce qui permettra aux autorités nationales compétentes de recevoir:

- des messages réguliers sur les nouvelles SUSAR relatives à tous les médicaments expérimentaux/essais cliniques importants;
- des alertes en matière de SUSAR importantes pour les États membres pour certains types de réactions, d'essais ou de populations, ou en matière de médicaments expérimentaux présentant un intérêt; et
- des rapports fondés sur une série de champs relevant d'ICH E2B et d'EudraCT.

136. Des exigences techniques détaillées, ainsi qu'un programme d'application concernant les fonctionnalités améliorées vont être publiés dans un autre document.

---

<sup>(74)</sup> Voir l'article 17, paragraphe 3, point a), de la directive 2001/20/CE.