

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 16 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro*

NOR : SANP0623374A

Le ministre de la santé et des solidarités,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 1123-10, R. 1123-39 à R. 1123-44, R. 1123-48 et 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 dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* 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 de la notice d'instruction ou de la notice d'utilisation, complétée de la liste des effets indésirables attendus accompagnée de la justification du caractère attendu de ces effets, lorsque le dispositif fait l'objet d'un marquage CE ;
- soit du protocole ou 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 dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* faisant l'objet de la recherche, avec le geste de mise en œuvre du dispositif médical, ou avec les autres traitements éventuels, et transmet le résultat de cette évaluation au promoteur.

Art. 3. – Le promoteur évalue la sécurité de chaque dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* faisant l'objet de la recherche de façon continue, tout au long de la recherche.

Il met en place des dispositions, 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 dispositif faisant l'objet de la recherche ou avec le geste de mise en œuvre du dispositif médical, et avec 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 dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* faisant l'objet de la recherche 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. 1123-48 du code de la santé publique.

Art. 4. – 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 ou d'un événement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en œuvre du dispositif comporte les informations décrites en annexe du présent arrêté.

La déclaration initiale est réalisée dans les délais prévus par l'article R. 1123-48 du code de la santé publique, dès que le promoteur a connaissance de l'ensemble des éléments suivants :

- la dénomination du dispositif faisant l'objet de la recherche, suspecté d'avoir entraîné la survenue de l'effet indésirable ou de l'événement indésirable lors de sa mise en œuvre ;

- une personne ayant présenté l'effet indésirable, identifiable notamment par son numéro de code identifiant dans la recherche concernée ;
- une suspicion d'effet indésirable considéré comme grave et inattendu ou un événement indésirable grave pouvant être lié à la procédure de mise en œuvre du dispositif faisant l'objet de la recherche ;
- un investigateur ou tout autre notificateur identifiable ;
- un identifiant unique du cas ;
- un identifiant unique de la recherche biomédicale (numéro d'enregistrement de la recherche attribué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou, à défaut, numéro de code du protocole attribué par le promoteur).

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 ou de l'événement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en œuvre, 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 et dans les délais prévus à l'article R. 1123-48 du code de la santé publique.

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

Art. 5. – Toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu et tout événement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en œuvre du dispositif médical sont déclarés par voie électronique auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, en utilisant le formulaire disponible sur son site internet.

Si la transmission électronique est rendue impossible, le promoteur adresse par courrier la déclaration qui comporte les informations décrites en annexe.

Art. 6. – Le promoteur adresse les déclarations de suspicions d'effets indésirables graves inattendus et des événements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en œuvre du dispositif médical 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. 7. – Le promoteur lève l'insu, préalablement à la déclaration d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu ou d'événement indésirable grave, lorsque des mesures de sécurité sont envisagées et que la connaissance du groupe de traitement auquel appartient le sujet est nécessaire.

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 déclaration des suspicions d'effets indésirables graves inattendus. Ces modalités de déclaration de 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. 8. – 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 dispositif faisant l'objet de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'utilisation du dispositif, dans la conduite de la recherche, ou dans les 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 :

- le numéro d'enregistrement de la recherche biomédicale attribué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- le titre de la recherche biomédicale ;
- le numéro de code du protocole attribué par le promoteur ;
- un résumé du fait nouveau et des mesures urgentes de sécurité appropriées prises par le promoteur ;
- 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. 1123-48 du code de la santé publique, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau.

Art. 9. – 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. 10. – 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 16 août 2006.

Pour le ministre et par délégation :
La sous-directrice
des politiques de santé et stratégies,
H. KHODOSS

A N N E X E

INFORMATIONS FIGURANT DANS LA DÉCLARATION D'UNE SUSPICION D'EFFET INDÉSIRABLE GRAVE INATTENDU OU D'UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE POUVANT ÊTRE LIÉ AU GESTE DE MISE EN ŒUVRE DU DISPOSITIF MÉDICAL SURVENANT AU COURS D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE PORTANT SUR UN DISPOSITIF MÉDICAL OU SUR UN DISPOSITIF MÉDICAL DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

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 d'enregistrement de la recherche biomédicale attribué par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- b) Titre complet de la recherche biomédicale.
- c) Numéro de code du protocole attribué par le promoteur.

2. Informations portant sur la personne se prêtant à la recherche chez qui est survenu l'effet indésirable ou l'événement indésirable

- a) Numéro de code identifiant la personne dans la recherche.
- b) Initiales.
- c) Sexe.
- d) Age et/ou date de naissance.

3. Dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* faisant l'objet de la recherche biomédicale

- a) Dénomination commune et commerciale le cas échéant du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* et, si possible, identification du modèle, de la version (y compris de la version du logiciel), du numéro de série et de lot.
- b) Indication pour laquelle ou lesquelles le dispositif a été utilisé.
- c) Modalités d'utilisation du dispositif.
- d) Date de début de l'utilisation du dispositif chez le patient.
- e) Date de fin de l'utilisation du dispositif chez le patient.
- f) Levée de l'insu (répondre par oui, non, non applicable) et résultats.

4. Evaluation du lien de causalité

- a) Evaluation du lien de causalité par le promoteur, avec le dispositif faisant l'objet de la recherche, ou avec le geste de mise en œuvre.
- b) Evaluation du lien de causalité par l'investigateur, en cas de divergence avec le promoteur.
- c) Commentaires pertinents (par exemple, médicaments associés suspectés d'être impliqués dans la survenue de l'effet de façon directe ou indirecte ; maladie traitée par le ou les médicaments suspectés).

5. Autres traitements

Les traitements médicamenteux concomitants et les traitements non médicamenteux sont précisés (dose, date de début du traitement).

6. *Informations portant sur l'effet indésirable grave inattendu ou l'événement indésirable grave*

a) Description complète de l'effet ou de l'événement indésirable incluant les signes, les symptômes, l'organe concerné et la sévérité, ainsi que le ou les critères permettant de considérer l'effet comme grave. Outre la 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 ou de l'événement indésirable.

c) Date de début de la première manifestation de l'effet ou de l'événement indésirable.

d) Date d'arrêt, ou durée de l'effet ou de l'événement.

e) Conséquences de l'arrêt éventuel de l'utilisation du dispositif et le cas échéant de sa réintroduction.

f) Lieu de survenue de l'effet/événement 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 ou l'événement indésirable grave 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.

h) Autres informations : tout élément pertinent facilitant l'évaluation du cas, tel que les antécédents médicaux, les pathologies associées, les antécédents familiaux ; les résultats obtenus après des investigations particulières.

7. *Informations portant sur le déclarant de l'effet ou de l'événement indésirable*

a) Nom.

b) Adresse.

c) Numéro de téléphone.

d) Profession (spécialité).

8. *Informations administratives et informations portant sur le promoteur*

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

b) Source de l'effet ou de l'événement déclaré :

a. Recherche biomédicale ;

b. Littérature scientifique (fournir une copie) ;

c. Notification spontanée ;

d. Autres autorités sanitaires/registres.

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

d) Pays dans lequel l'effet ou l'événement 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 télécopieur de la personne à contacter auprès du promoteur.

h) Identification du marquage CE 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 les rapports de suivi concernant le même cas).