



Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé

DG PRE
Division recherche et développement

VOTRE LETTRE DU

VOTRE REF.

NOTRE REF. FAGG/O&O/KFB/1412213

DATE

ANNEXE(S) /

CONTACT KRISTOF BONNARENS

TEL. 02/524.80.69

FAX 02/524.80.01

E-MAIL CT.RD@FAGG-AFMPS.BE

Circulaire nr. : 586
Aux promoteurs et demandeurs d'essais cliniques

SUJET: APPLICATION NATIONALE DE LA NOUVELLE VERSION DE LA "DETAILED GUIDANCE ON THE COLLECTION, VERIFICATION AND PRESENTATION OF ADVERSE EVENT/REACTION REPORTS ARISING FROM CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE ("CT-3")".

Chère Madame, Cher Monsieur,

Cette circulaire remplace la circulaire 460 et donne une information actualisée relative à la notification des effets indésirables graves attendus et inattendus lors de l'utilisation d'un médicament expérimental ainsi qu'à la soumission des rapports annuels suite à la publication de la nouvelle version de la "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ("CT-3")" dans le Journal officiel de l'Union Européenne le 11 juin 2011.

Le présent document clarifie les changements mis en œuvre au niveau belge par l'AFMPS pour mettre en pratique la nouvelle version de la CT-3. Cette circulaire n'explique pas les lignes directrices CT-3 dans leur intégralité. Ainsi, certains aspects sont clairement décrits dans les lignes directrices CT-3 et ne nécessitent donc pas d'explications supplémentaires. Les deux documents (lignes directrices CT-3 et cette circulaire) doivent donc être pris en considération.

1. Domaine d'application

Cette circulaire est d'application pour les promoteurs d'essais cliniques interventionnels avec médicaments expérimentaux. Un effet indésirable qui survient durant un essai clinique interventionnel doit uniquement être notifié ou suivi conformément à la Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine et à ses arrêtés d'exécution. La réglementation relative à la pharmacovigilance pour médicaments autorisés n'est donc pas d'application ici, même si des médicaments autorisés sont utilisés. La notification des effets indésirables avec des médicaments utilisés dans les essais cliniques non interventionnels, les programmes d'usage compassionnel ou les programmes d'urgence médicale suit par contre les règles applicables aux médicaments autorisés. Nous vous demandons de vous référer entre autres à la législation actuelle et future en matière de pharmacovigilance.

2. Définitions

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Eurostation II
Place Victor Horta 40/40
1060 Bruxelles
0884.579.424
www.afmps.be

Investigational Medicinal Product (IMP): un médicament expérimental suivant la Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Non-Investigational Medicinal Product (non-IMP, NIMP): un médicament utilisé dans un essai clinique mais qui ne tombe pas sous la définition d'un médicament expérimental suivant la Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR): chaque effet indésirable grave suspecté et inattendu relatif à un médicament expérimental.

Reference Safety Information (RSI): la prévisibilité d'un effet indésirable est déterminée au moyen de l'information de sécurité de référence (Reference safety information). Celle-ci doit être rédigée sur base des événements observés auparavant et non sur base de ce qui peut être attendu des propriétés pharmacologiques. La RSI peut donc changer en cours d'essai clinique. Pour notifier un SUSAR, la version de la RSI en vigueur est celle d'application au moment où le SUSAR est survenu. De ce fait, une modification de la RSI influence le nombre d'effets indésirables notifiés comme SUSARs.

3. Notification des SUSARs

3.1. Notification des SUSARs à l'autorité compétente (AFMPS)

Le promoteur d'un essai clinique réalisé en Belgique doit notifier tous les SUSARs (relatifs à un IMP):

- qui surviennent dans cet essai clinique, même si le SUSAR survient dans un autre état membre ou dans un pays en dehors de l'Espace Economique Européen (EEE).
- liés à la même substance active (indépendamment de la forme pharmaceutique, de la dose et de l'indication) dans un essai clinique qui n'a pas lieu en Belgique mais dans un autre état membre ou dans un pays en dehors de l'EEE et pour lequel
 - le promoteur est le même
 - le promoteur est différent mais soit appartient à la même société mère soit est un partenaire dans le développement du médicament expérimental sur base d'un accord formel entre les deux partenaires.

Les SUSARs doivent être envoyés en format ICH E2B à l'AFMPS au moyen d'une *notification indirecte* via la base de données EudraVigilance (receiverID: EVCTMPROD) de l'EMA (European Medicines Agency). Des questions supplémentaires relatives à la notification via le système EudraVigilance peuvent être envoyées à l'adresse icsr@fagg-afmps.be.

Les promoteurs non commerciaux qui n'ont pas (encore) la possibilité de notifier électroniquement via la base de données EudraVigilance peuvent demander une dérogation temporaire qui décrit les modalités pour les notifications à l'AFMPS.

3.2. Notification des SUSARs au Comité d'Ethique habilité à rendre l'avis unique

Le promoteur d'un essai clinique organisé en Belgique doit notifier tous les SUSARs belges qui surviennent dans cet essai clinique au Comité d'Ethique habilité à rendre l'avis unique. Une soumission supplémentaire tous les 6 mois de la liste de tous les SUSARs n'est donc pas exigée.

Le format de la soumission au Comité d'Ethique habilité à rendre l'avis unique n'est pas défini. Une soumission électronique est possible mais doit être acceptée à l'avance par le Comité d'Ethique concerné.

3.3. Informier l'investigateur

Le promoteur doit également informer les investigateurs. Les informations devraient être concises et pratiques et, par conséquent, devraient être regroupées en une énumération de SUSARs, accompagnée d'un résumé concis de l'évolution du profil de sécurité du médicament expérimental. Le promoteur détermine la périodicité de cette énumération comme l'exigent la nature du projet de développement clinique et le volume des SUSARs générés.

3.4. Levée de l'insu

La règle générale est que seuls les SUSARs dont l'insu a été levé sont notifiés à l'AFMPS et au Comité d'Éthique habilité à rendre l'avis unique.

En cas d'affection avec une morbidité ou une mortalité élevée, pour laquelle les SUSARs peuvent aussi être des critères d'efficacité, ou quand la mortalité ou une autre issue grave (pouvant être rapportée comme SUSAR) est le critère d'efficacité dans un essai, on peut toutefois définir lors de l'approbation du dossier quels effets indésirables graves seront considérés comme liés à la maladie et en conséquence ne devront pas être notifiés de manière accélérée.

Il est fermement recommandé aux promoteurs de tels essais cliniques de désigner un Data Safety Monitoring Board (DSMB) indépendant, qui évaluera la sécurité de l'essai clinique à intervalles réguliers et si nécessaire, avertira le promoteur afin de continuer, modifier ou terminer l'essai clinique. La composition et le fonctionnement du DSMB doivent être décrits dans le protocole.

Quand, après levée de l'insu, l'événement s'avère être un SUSAR, par exemple en ce qui concerne la prévisibilité, les obligations relatives à la notification des SUSARs sont alors d'application comme décrit ci-avant.

4. **Rapport annuel de sécurité (Annual Safety Report – DSUR)**

Le rapport annuel de sécurité (Annual Safety Report - ASR) a évolué en format DSUR (Development Safety Update Report), conformément à l'ICH E2F "Note for Guidance on Development Safety Update Report (DSUR)" (EMA/CHMP/ICH/309348/2008).

La "Reference Safety Information (RSI)" qui est d'application au début de la période de notification sert de RSI pour la totalité de la période de notification. Il est donc fermement recommandé d'aligner la mise à jour de la RSI d'un essai clinique sur le data-lock point du DSUR. Ceci permet d'éviter des incohérences entre la prévisibilité pour la notification des SUSARs et le rapport annuel de sécurité. Chaque modification de la RSI doit être soumise en tant qu'amendement substantiel à l'AFMPS et au Comité d'Éthique habilité à rendre l'avis unique.

Pour les essais cliniques dont la durée est inférieure à un an, l'ASR ne doit pas être rédigé. Le "clinical trial report" en tant que composant de la notification de fin d'étude fait dans ce cas office d'ASR. Il est cependant conseillé de soumettre quand même un ASR quand plusieurs essais courts sont réalisés avec le même IMP.

Le rapport annuel de sécurité est soumis à l'AFMPS et au Comité d'Éthique habilité à rendre l'avis unique à partir de la première autorisation par l'AFMPS d'un essai clinique avec l'IMP et pendant toute la durée où un essai clinique avec l'IMP est en cours en Belgique, ce qui signifie jusqu'à la dernière visite du dernier patient ("Last Patient Last Visit") en Belgique, ou jusqu'au moment où les critères « End of Trial » comme définis dans le protocole sont remplis.



Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé

Le rapport annuel de sécurité est soumis sous forme électronique (fichier en format pdf non protégé sur cd-rom) et envoyé avec une lettre d'accompagnement à l'adresse suivante : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Recherche et Développement, Place Victor Horta 40/40, 1060 Bruxelles. Si la soumission d'un ASR n'est plus exigée en Belgique, l'AFMPS sera mise au courant par courrier postal.

Des informations complémentaires sur le Development Safety Update Report peuvent être apportées par le document "Questions and Answers" élaboré par le Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) et publié sur le site web des Heads of Medicines Agencies (HMA):

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2011_12_22_Q__A_DSUR.pdf

Nous vous remercions pour l'attention que vous accorderez à cette circulaire et nous vous prions d'agréer l'expression de notre considération distinguée.

Xavier De Cuyper
Administrateur général