

should reference the EudraCT number, the title and the sponsor's trial protocol code number of the trial to which it refers and points of concern summarised in a short section.

6.3.1.6.5 How to inform the Ethics Committee ?

In accordance with national legislation, the Ethics Committee concerned may only receive expedited individual reports of SUSAR that occurred in subjects who have been recruited at that Member State, provided that:

- a) All SUSARs from Member States and, where applicable, from third countries are reported at least quarterly, as a line listing accompanied by a brief report by the sponsor highlighting the main points for concern. In that case, a copy should be sent to the competent authority concerned.
- b) Any changes increasing the risk to subjects and any new issues that may affect adversely the safety of the subjects or the conduct of the trial should also be provided as soon as possible, but not later than fifteen days.

6.3.1.7 SUSARs identification and management of follow-up and duplicate reports

Each initial and follow-up SUSAR report should contain enough information to allow identification of duplicate reports. Particularly, the identification code of the patient who experienced a SUSAR must be unique in the same clinical trial whatever the number of SUSARs and the time at which they occurred.

If duplicates are identified by the sponsor, the concerned competent authority and the Ethics Committee concerned shall be informed accordingly.

In accordance with national legislation, sponsors may be able to fulfil their obligation to report SUSARs to the MS competent authority by reporting them directly to the EMEA database established under Article 11(1) of the Directive 2001/20/EC. This will avoid duplicate reporting to the EMEA database where the same trial is conducted at sites in more than one Member State and would result in more than one MS making the same report to the EMEA database.

6.3.1.8 Managing adverse reactions/events in blinded trials

As a general rule treatment codes should be broken by the sponsor before reporting a SUSAR to the competent authority and the Ethics Committee of the concerned Member States.

Although it is advantageous to retain the blind for all patients prior to final study analysis, when a serious adverse event may be a serious adverse reaction unexpected or otherwise is judged reportable on an expedited basis, it is recommended that the blind be broken only for that specific patient by the sponsor even if the investigator has not broken the blind. It is also recommended that, when possible and appropriate, the blind be maintained for those persons, such as biometrics personnel, responsible for data-analysis and interpretation of results at the study's conclusion. The unblinding of single cases by investigators in the course of a clinical trial should only be performed if relevant for the safety of the trial subject.

It is recommended that in case of a blinded study, the case is assessed for seriousness, expectedness and causal relationship as if it was the tested IMP that caused the reaction. If the case appears to be a SUSAR then it should be unblinded. Then two possibilities have to be taken into account.

- a) If the administered product is the tested IMP, the case would be reported as a SUSAR to the relevant Competent Authorities and the relevant Ethics Committees.
- b) If the administered product is a comparator with a marketing authorisation, the adverse reaction should be reassessed for expectedness according to the SmPC as included in the study protocol. If the adverse reaction is unexpected then the SUSAR should be reported; otherwise it is an expected serious adverse reaction and not reportable on an expedited basis.

6.3.1.9 Managing adverse reactions/events in trials with high morbidity and high mortality diseases and where efficacy end-points could also be SUSARs

For trials in high morbidity and/or high mortality disease, where efficacy end-points could also be SUSARs or when a fatal or other "serious" outcome is the primary efficacy endpoint in a clinical trial, the integrity of the clinical trial may be compromised if the blind is broken. Under these and similar circumstances, it may be appropriate to reach agreement with competent authorities in advance concerning serious events that would be treated as disease-related and not subject to systematic unblinding and expedited reporting. Modalities for reporting these adverse reactions must be clearly defined in the protocol.

For those trials, sponsors are strongly encouraged to appoint an independent Data Monitoring Committee (DMC) in order to review on a regular basis and when necessary safety data on the ongoing trial and to recommend to the sponsor whether to continue, modify or terminate the trial. This procedure must be described in the protocol. The DMC opinion and recommendations should be notified as soon as possible by the sponsor to the competent authority and the Ethics Committee in the concerned Member State where they qualify for expedited reporting (see section 6.3.1). However cases of SUSARs, in these same studies, that are not efficacy endpoints should be reported as usual.

6.3.2 Annual safety reports

In addition to the expedited reporting, sponsors shall submit, once a year throughout the clinical trial or on request a safety report to the competent authority and the Ethics Committee of the concerned Member States, taking into account all new available safety information received during the reporting period. This global analysis should be the same for the competent authorities concerned and the Ethics Committee concerned.

6.3.2.1 Content of the annual safety report of a clinical trial

The annual safety report of a clinical trial should have three parts:

- a report on the subjects' safety in the concerned clinical trial
- a line listing of all suspected SARs (including all SUSARs) occurred in the concerned trial,
- an aggregate summary tabulation of suspected SARs that occurred in the concerned trial.

Report on the subjects' safety of a clinical trial

The sponsor has to provide a concise safety analysis and benefit-risk evaluation for the clinical trial concerned. It should describe in a concise way, all new findings known by the sponsor related to the safety of the IMP treatments in the concerned trial and provide critical analysis of them with respect to their impact for the subjects of the concerned trial. The concept of new findings refers to information not already present in the investigator's brochure or SmPC.

It should be complemented with an analysis of the implications for the population of the clinical trial and should also analyse the safety profile of the tested IMP and its implication to sub-

jects' exposure, taking into account all available safety data. When relevant, the following points should be considered:

- a) relation with dose, duration, time course of the treatment
- b) reversibility
- c) evidence of previously unidentified toxicity in the trial subjects
- d) increased frequency of toxicity
- e) overdose and its treatment
- f) interactions or other associated risks factors
- g) any specific safety issues related to special populations, such as the elderly, the children or any other at risk groups.
- h) positive and negative experiences during pregnancy or lactation
- i) abuse
- j) risks which might be associated with the investigation or diagnostic procedures of the clinical trial

The report should also consider supporting results of non-clinical studies or other experience with the investigational medicinal product that are likely to affect the subjects' safety. It should detail the measures previously or currently proposed to minimise the risks found where appropriate. Finally, a detailed rationale must be given on whether or not it is necessary to amend the protocol, to change or update the consent form, patient information leaflet and the investigator's brochure. This report will not replace the request for protocol amendments, which will follow its own specific procedure.

Line-listings

The annual report should contain a trial-specific line-listing of all reports of suspected SARs that were reported during this trial.

The line listing provides key information but not necessarily all the details usually collected on individual cases.

It should include each subject only once regardless of how many adverse reaction terms are reported for the case. If there is more than one reaction, they should all be mentioned but the case should be listed under the most serious adverse reaction (sign, symptom or diagnosis) as judged by the sponsor.

It is possible that the same subject may experience different adverse reactions on different occasions. Such experiences should be treated as separate reports. Under such circumstances, the same subject might then be included in a line listing more than once and the line-listings should be cross-referenced when possible.

Cases should be tabulated by body system (standard system organ classification scheme).

The line listing identifiable by the sponsor listing reference number or date and time of printing should include the information per case as described in annex 4.

Usually there should be one listing for each trial, but separate listings might be provided for active comparator or placebo or when appropriate and relevant for other reasons, e.g. in the case that in the same trial for different formulations, indications or routes of administration are studied.

Aggregate summary tabulations

In addition to individual cases line listings, summary tabulations of SAR terms for signs, symptoms and/or diagnoses across all patients should usually be presented to provide an overview for the trial. These tabulations ordinarily contain more terms than subjects. When the number of cases is very small, a narrative description would be more suitable.

The aggregate summary tabulation should specify the number of reports :

- a) for each body system
- b) for each ADR term
- c) for each treatment arm, if applicable (IMP, comparator or placebo, blinded treatment).

The unexpected ADR terms should be clearly identified in the tabulation.
As an example, the table in annex 5 can be used.

When the sponsor conducts several clinical trials with the same tested IMP, a single annual safety report referring to several trials could be acceptable. In that case :

- a concise global analysis on the safety profile of the tested IMP taking into account all new findings related to the safety of the tested IMP in the concerned clinical trials and an analysis of the implications of the findings for the population included in each clinical trial covered by the report,
- and the annual safety report relating to each clinical trial concerned.

6.3.2.2 Reporting time frame for annual safety report

The reporting time frame for annual reports starts with the date of the first authorisation of the concerned clinical trial by a competent authority in any Member State.

This date is designated as the cut off for data to be included in the annual safety report. The sponsor should submit annual reports within 60 days of the data lock point.

However, if a sponsor conducts several clinical trials with the same tested investigational medicinal product in any Member State, he should prepare only one safety report covering the information necessary for all those trials, the reporting period starts with the date of the authorisation for the first of these trials by the competent authority in any Member State and ends after close of the last trial in any MS. If the sponsor is the marketing authorisation holder (MAH) of the tested IMP, the reporting period should be aligned with the International Birth Date. However, Annual Safety Report and Periodic Safety Update Report (PSUR) must be stand-alone documents.

If the IMP is granted a marketing authorisation for the first time in any MS while it is being tested in a clinical trial, the reporting time frame for the IMP would change from the first date of authorisation of a clinical trial in a MS to the international birth date.

In the case of short term trials (less than 6 months), the safety report may be notified within 90 days of the end of trial together with the notification of the end of the trial according to Directive 2001/20/EC article 10 c). This report should contain at least line listings, if appropriate aggregate summary tabulations and a statement of the patients safety.

6.4 How to inform the investigators?

The sponsor shall inform all investigators concerned on findings that could adversely affect the safety of study subjects. If appropriate, the information can be aggregated in a line listing of SUSARs in periods as warranted by the nature of the clinical development project and the volume of SUSARs generated. This line listing should be accompanied by a concise summary of the evolving safety profile of the investigational medicinal product.

In the case of blinded trials the line listing should present data on all SUSARs, regardless of the medication administered (e.g. active/placebo), thereby when possible and appropriate, the blind would be maintained and the risk of inadvertently informing the investigators with regard to the identity of the medication would be avoided.

If a significant safety issue is identified, either upon receipt of an individual case report or upon review of aggregate data, the sponsor should issue as soon as possible a communication to all investigators.

A safety issue that impacts upon the course of the clinical study or development project, including suspension of the study programme or safety-related amendments to study protocols should also be reported to the investigators.

6.5 Reporting of safety issues following completion of the clinical trial in European Community

After termination of the clinical trial, any unexpected safety issue that changes the risks benefit analysis and is likely to have an impact on the subjects who have participated in it, should be reported as soon as possible to the competent authority(ies) concerned together with proposed actions.

Annex 1: Comments on definitions and abbreviations

- **Adverse event (AE):** *any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.*

Comment: An adverse event can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of an investigational medicinal product, whether or not considered related to the investigational medicinal product

- **Adverse reaction of an investigational medicinal product (AR):** *all untoward and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose administered.*

Comment: All adverse events judged by either the reporting investigator or the sponsor as having a reasonable causal relationship to a medicinal product qualify as adverse reactions. The expression reasonable causal relationship means to convey in general that there is evidence or argument to suggest a causal relationship.

- **Unexpected adverse reaction:** *an adverse reaction, the nature, or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g. investigator's brochure for an unapproved investigational product or summary of product characteristics (SmPC) for an authorised product).*

Comments:

- When the outcome of the adverse reaction is not consistent with the applicable product information this adverse reaction should be considered as unexpected.
- **Severity:** The term “severe” is often used to describe the intensity (severity) of a specific event. This is not the same as “serious,” which is based on patient/event outcome or action criteria.
- **Serious adverse event or serious adverse reaction:** *any untoward medical occurrence or effect that at any dose*
 - *results in death,*
 - *is life-threatening*
 - *requires hospitalisation or prolongation of existing inpatients' hospitalisation,*
 - *results in persistent or significant disability or incapacity,*
 - *is a congenital anomaly or birth defect.*

Comments:

- Life-threatening in the definition of a serious adverse event or serious adverse reaction refers to an event in which the subject was at risk of death at the time of event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe.
- Medical judgement should be exercised in deciding whether an adverse event/ reaction is serious in other situations. Important adverse events/ reactions that are not immediately life-threatening or do not result in death or hospitalisation but may jeopardise the subject or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above, should also be considered serious.

- **Concerned Member State:** Member State in whose territory a clinical trial with the investigational product is being performed.
- **Ethics Committee Concerned:** Ethics Committee that gave the favourable opinion for a clinical trial on the investigational product in a Member State according to Art. 7 of the Directive 2001/20/EC.
- **Investigators Concerned:** *Investigators, which are* actively involved in running clinical trials on the tested investigational medicinal product
- **Data Lock-Point (cut-off date)²:** *The date designated as the cut off date for data to be included in a annual safety report*
- **International Birth Date (IBD)³:** The date of the first marketing authorisation for a medicinal product granted to the marketing authorisation holder (MAH) in any country in the world.²
- **Periodic Safety Update Report (PSUR)⁴ for a medicinal product with a marketing authorisation:** All records of adverse reactions shall be submitted to the competent authorities in form of a periodic safety update report, either immediately upon request or periodically as follows: six monthly for the first two years after authorisation, annually for the subsequent two years, and at the time of the first renewal. Thereafter the periodic safety update report shall be submitted at five-yearly intervals together with the application for renewal of the authorisation. The periodic safety update report shall include a scientific evaluation of the benefit and risks afforded by the medicinal products.

² Volume 9 – Pharmacovigilance Medicinal Products for Human and Veterinary use, page 142

³ page 143

⁴ Directive 2001/83/EC Article 1 No. 14 and Article 104 No. 6

Annex 2: Member States' Contact points for Reporting (will be up-dated in due course)

The Member States' contact points for reports of adverse reactions occurring in clinical trials on human medicinal products are as follows:

Member state	Contact point
Belgium	Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment Directorate-General Medicinal Products Unit IX – Clinical trials Bischhoffsheim 33, 1 st floor 1000 Brussels, Belgium Phone: + 32 (0) 2 227 55 77 Fax: + 32 (0) 2 227 55 31
Denmark	The Danish Medicines Agency Clinical Trials, Inspection and Enforcement Division Axel Heides Gade 1 DK-2300 Copenhagen S Phone: + 45 44 88 95 95 Fax: + 45 44 88 93 14 www.dkma.dk
Finland	
France	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) DEMEB/Unité Essais Cliniques 143/147, Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Phone: +33-1-55-87-36-43 Fax: +33-1-55-87-36-42
Germany	Federal Institute for Drugs and Medicinal Devices Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Phone +49-228-207/4320 Fax: +49-228-207 home page Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 D-63225 Langen Phone: +49 6103-77-1010/1011 Fax: +49 6103-77-1263 Home page: www.pei.de e-mail: kelbr@pei.de

Greece	National Organization for Medicines (EOF) Division of Pharmaceutical Studies and Research 284 Mesogeion Avenue 15562 Athens Greece Tel + 30 210 6507200 Fax + 30 210 6549585 Home page www.eof.gr e-mail adr & eof-gr
Italy	Ministry of Health General Directorate for Drug and Medicinal Viale Civiltà Romana, 7 00 144 ROMA Phone : +39-06 5994 3483 Fax : + 39-06 5994 3227
Ireland	Drug Safety Associate, Pharmacovigilance Unit, Irish Medicines Board; Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, Ireland Phone: + 353-1-676 4971 Fax: + 353-1-676 2517 Home page: www.imb.ie
Luxembourg	Direction de la Santé Division de la pharmacie et des Médica- ments Villa Lowigny Allée Marconi L-2120 Luxembourg Tel: +352 478 55 93/55 90 Fax: +352 26 20 01 40/47
Netherlands	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen/Medicines Evaluation Board PO Box 16229 2500 BE Den Haag Phone: +31 70 3406700 Fax. +31 70 3406737
Portugal	INFARMED, Departamento de Farmacovigilância, Sector de Reações Adversas a Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa

	Av. Do Brasil, 53 1749-004 Lisboa, Portugal Phone: +351 21 7987 100/7142 Fax: + 351 21 7987 100 Home page: www.infarmed.pt
Spain	Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios Division de Farmacologia y Evaluacion Clinica C/ Alcalá, 5628071 Madrid Fax: +34 91 822 5161 When the investigational medicinal product is marketed in Spain , and used under the terms of market authorisation: Division de Farmacoepidemiologia y Farmacovigilancia Paseo del Prado 18-20 28014 Madrid Fax. +34 91 596 78 91
Sweden	Pharmacovigilance Unit Medicinal Products Agency P.O. Box 26 S-751 03 Uppsala Sweden Phone: +46 18 17 56 00 Fax: +46 18 54 85 666 e-mail: registratorpa.se home page: www.mpa.se
United Kingdom	MHRA Clinical Trials Unit Market Towers, 12 th Floor 1 Nine Elms Lane London SW8 5 NQ Phone: +44 (0) 207 084 2327 FAX: +44 (0) 207 084 2443 e-mail: salma.syed@mhra.gsi.gov.uk
New Member States	
Cyprus	The Registrar Drugs Council PHARMACEUTICAL SERVICES, MINISTRY OF HEALTH 1475 LEFKOSIA, CYPRUS Tel.: +357-22-407-132 Fax: +357-22-407-149
Czech Republic	State Institute for Drug Control – Branch of Clinical Trials and Pharmacovigilance Šrobárova 48 100 41 Praha 10

	Fax: +420 272 185 816 Phone: +420 272 185 817 klin.sekret@sukl.cz ;
Estonia	Katrin Kiisk State Agency of Medicines 19 Ravila Street 50411 Tartu Estonia Fax: + 372 737 4142 e-mail: katrin.kiisk@sam.ee
Hungary	
Latvia	Janis Ozolins, Head of the Board of State Agency of Medicines, 15 Jersikas street, Riga, LV 1003 Phone: 371-7078400 Fax: 371-7078428 e-mail address: info@vza.gov.lv
Lithuania	
Malta	
Poland	
Slovakia	
Slovenia	
EFTA	
Norway	Norwegian Medicines Agency Section for clinical trials Sven Oftedalsvei 6 NO-0950 OSLO NORWAY Telephone: (+47) 22 89 77 00 Telefax: (+47) 22 89 77 99 Internet: www.noma.no E-mail: klut@noma.no

Annex 3 Data Elements for SUSAR report

1. Clinical trial identification¹:

- Clinical trial identification (EudraCT number, if applicable or the sponsor's trial protocol number),

2. Subject's details :

- Sponsor's subject identification number⁵,
- Initials, if applicable,
- Gender,
- Age and/or date of birth,
- Weight,
- Height,

3. Suspected investigational medicinal product(s) :

- Name of the IMP or brand name as reported,
- International non-proprietary name (INN),
- Batch number,
- Indication(s) for which suspect investigational medicinal product was prescribed or tested,
- Dosage form and strength,
- Daily dose and regimen (specify units e.g. mg, ml, mg/kg),
- Route of administration,
- Starting date and time of day,
- Stopping date and time, or duration of treatment
- Unblinding : yes/no/not applicable ; results¹:
 - * Investigator's causality assessment
 - * Sponsor's causality assessment
 - * Comments, if relevant (e.g. causality assessment if the sponsor disagrees with the reporter; concomitant medications suspected to play a role in the reactions directly or by interaction; indication treated with suspect drug(s).

4. Other treatment(s) :

- For concomitant medicinal products (including non prescription/OTC medicinal products) and non-medicinal product therapies, provide the same information as listed above for the suspected investigational medicinal product.

5. Details of suspected Adverse Drug Reaction (s) :

- Full description of reaction (s) including body site and severity, as well as the criterion (or criteria) for regarding the report as serious should be given. In addition to a description of the reported signs and symptoms, whenever possible attempts should be made to establish a specific diagnosis for the reaction.
- Reaction(s) in MedDRA terminology¹ (lowest level term)⁶
- Start date (and time) of onset of the reaction,
- Stop date (and time) or duration of the reaction,
- De-challenge and re-challenge information,
- Setting (e.g. hospital, out-patient clinic, home, nursing home),

⁵ Data not listed in CPMP/ICH/377/95

⁶ EMEA recommendations and ICH E2B (M).B2i 1

- Outcome : information on recovery and any sequelae; what specific tests and/or treatment may have been required and their results ; for a fatal outcome, cause of death and a comment on its possible relationship to the suspected reaction should be provided. Any autopsy or other post-mortem findings (including a coroner's report) should also be provided when available.
- Other information : anything relevant to facilitate assessment of the case, such as medical history including allergy, drug or alcohol abuse ; family history ; findings from special investigations.

6. Details on reporter of event/suspected ADR :

- name,
- address,
- telephone number,
- profession (speciality)

7. Administrative and Sponsor details:

- Date of this report
- Source of report: from a clinical trial (provide details if not in Eudract¹, from the literature (provide copy), spontaneous, other,
- Date event report was first received by sponsor,
- Country in which reaction occurred,
- Type of report filed to authorities : initial or follow-up (first, second, etc),
- Name and address of sponsor/manufacture r/company,
- Name, address, telephone number and fax number of contact person in reporting sponsor,
- identifying regulatory code or number for marketing authorisation dossier or clinical investigation process for the suspected product (for example IND number, NDA number)
- Case reference number (sponsor's/manufacture r's identification number for the case) (this number must be the same for the initial and follow-up reports on the same case).

Annexe 4 Content of line listing

The line listing identifiable by the sponsor listing reference number or date and time of printing should include the following information per case

- a) clinical trial identification,
- b) Study subjects identification number in the trial
- c) case reference number (Case-ID-Number) in the sponsor's safety database for medicinal products
- d) country in which case occurred
- e) age and sex of trial subject
- f) daily dose of investigational medicinal product, (and, when relevant, dosage form and route of administration)
- g) date of onset of the adverse reaction.
If not available, best estimate of time to onset from therapy initiation. For an ADR known to occur after cessation of therapy, estimate of time lag if possible.
- h) dates of treatment. (if not available, best estimate of treatment duration.)
- i) adverse reaction : description of reaction as reported, and when necessary as interpreted by the sponsor ; where medically appropriate, signs and symptoms can be lumped into diagnoses. MedDRA should be used.
- j) patient's outcome (e.g. resolved, fatal, improved, sequelae, unknown). This field should indicate the consequences of the reaction(s) for the patient, using the worst of the different outcomes for multiple reactions
- k) comments, if relevant
(e.g. causality assessment if the sponsor disagrees with the reporter; concomitant medications suspected to play a role in the reactions directly or by interaction; indication treated with suspect drug(s); dechallenge / rechallenge results if available)
- l) unblinding results in the case of unblinded SUSARs
expectedness at the time of the occurrence of the suspected SARs, assessed with the reference document (i.e. investigator's brochure) in force at the beginning of the period covered by the report.

Annex 5 Example for an Aggregate Summary Tabulation

Number of reports by terms (signs, symptoms and diagnoses) for the trial n° :
(An * indicates an example of a SUSAR)

<i>Body system / ADR term</i>	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Blinded</i>
<i>CNS</i>			
<i>Hallucinations*</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>0</i>
<i>Confusion*</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
-----	-----	-----	-----
<i>Sub-total</i>	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>0</i>
<i>CV</i>			
...			

<i>Sub-total</i>			

2° Au premier et au deuxième alinéas, les mots : « l'Ecole nationale de la santé publique » sont remplacés par les mots : « l'Ecole des hautes études en santé publique ».

CHAPITRE II

Recherches biomédicales

Article 88

Le chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} de la première partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. – Les articles L. 1121-7 et L. 1121-8 deviennent les articles L. 1121-10 et L. 1121-11.

II. – L'article L. 1121-1 est ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-1.* – Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes "recherche biomédicale".

« Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :

« 1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;

« 2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité mentionné à l'article L. 1123-1. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées.

« La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

« La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

« Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur. »

III. – L'article L. 1121-2 est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« – si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

« L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

« La recherche biomédicale ne peut débiter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »

IV. – L'article L. 1121-3 est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après les mots : « effectuées que », sont insérés les mots : « si elles sont réalisées dans les conditions suivantes : » ;

2° Il est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« Par dérogation au deuxième alinéa, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée.

« Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Pour les autres recherches, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1.

« Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale et dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle ; elles sont soumises au secret professionnel dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal. »

V. – L'article L. 1121-4 est ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-4.* – La recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes mentionné à l'article L. 1123-1 et autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12.

« La demande d'avis au comité et la demande d'autorisation à l'autorité compétente peuvent ou non être présentées simultanément au choix du promoteur. »

VI. – L'article L. 1121-5 est ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-5.* – Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

- « – soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l'enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- « – soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

VII. – L'article L. 1121-6 est ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-6.* – Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne relèvent pas des dispositions de l'article L. 1121-8 et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

- « – soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- « – soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique ou administrative à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

VIII. – L'article L. 1121-7 est ainsi rétabli :

« *Art. L. 1121-7.* – Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

- « – soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- « – soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

IX. – L'article L. 1121-8 est ainsi rétabli :

« *Art. L. 1121-8.* – Les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ne peuvent être sollicitées pour des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la population et dans les conditions suivantes :

- « – soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- « – soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes placées dans la même situation. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »

X. – L'article L. 1121-9 est ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-9.* – Si une personne susceptible de prêter son concours à une recherche biomédicale relève de plusieurs catégories mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8, lui sont applicables celles de ces dispositions qui assurent à ses intérêts la protection la plus favorable. »

XI. – 1. Les deux premiers alinéas de l'article L. 1121-10 sont ainsi rédigés :

« Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

« Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3. »

2. Le même article est complété par deux alinéas ainsi rédigés :

« La garantie d'assurance de responsabilité visée à l'alinéa précédent couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans une recherche biomédicale, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de cette recherche et l'expiration d'un délai qui ne peut être inférieur à dix ans courant à partir de la fin de celle-ci.

« Pour l'application du présent article, l'Etat, lorsqu'il a la qualité de promoteur, n'est pas tenu de souscrire à l'obligation d'assurance prévue au troisième alinéa du présent article. Il est toutefois soumis aux obligations incombant à l'assureur. »

XII. – L'article L. 1121-11 est ainsi modifié :

1° Les mots : « et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 1124-2 relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct » sont supprimés ;

2° Il est complété par les mots et une phrase ainsi rédigée : « et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé » ;

3° Il est complété par cinq alinéas ainsi rédigés :

« Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur des mineurs, des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection légale, des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté, des personnes hospitalisées sans leur consentement et des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche.

« Les personnes susceptibles de se prêter à des recherches biomédicales bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

« Par dérogation à l'alinéa précédent, les recherches biomédicales autres que celles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête peuvent être réalisées sans examen médical préalable.

« Toute recherche biomédicale sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

« L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies. »

XIII. – Il est complété par deux articles L. 1121-12 et L. 1121-13 ainsi rédigés :

« *Art. L. 1121-12.* – Pour chaque recherche biomédicale, le dossier soumis au comité de protection des personnes et à l'autorité compétente détermine s'il est nécessaire que la personne ne puisse pas participer simultanément à une autre recherche et fixe, le cas échéant, une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

« *Art. L. 1121-13.* – Les recherches biomédicales ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

« Ce lieu doit être autorisé, à cet effet, pour une durée déterminée, lorsqu'il s'agit de recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence. Cette autorisation est accordée par le représentant de l'Etat dans la région ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité.

« Cette autorisation, à l'exception de celle donnée à des lieux situés dans un établissement mentionné à l'article L. 5126-1, inclut, le cas échéant, la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu. Ces opérations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5. »

XIV. – Il est complété par un article L. 1121-14 ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-14.* – Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille.

« Toutefois, lorsque la personne décédée est un mineur, ce consentement est exprimé par chacun des titulaires de l'autorité parentale. En cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, la recherche peut être effectuée à condition que l'autre titulaire y consente.

« Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches. »

XV. – Il est complété par un article L. 1121-15 ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-15.* – L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 établit et gère une base de données nationales des recherches biomédicales. Pour les recherches portant sur des médicaments, elle transmet les informations ainsi recueillies figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à l'organisme gestionnaire de la base européenne de données.

« Conformément aux objectifs définis à l'article L. 1121-1, l'autorité compétente met en place et diffuse des répertoires de recherches biomédicales autorisées, sauf si le promoteur s'y oppose pour des motifs légitimes.

« A la demande des associations de malades et d'usagers du système de santé, l'autorité compétente fournit les éléments pertinents du protocole figurant sur la base de données nationales, après en avoir préalablement

informé le promoteur qui peut s'y opposer pour des motifs légitimes. Toutefois, l'autorité compétente n'est pas tenue de donner suite aux demandes abusives, en particulier par leur nombre, leur caractère répétitif ou systématique. »

XVI. – Il est complété par un article L. 1121-16 ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-16.* – En vue de l'application des dispositions du premier alinéa de l'article L. 1121-11 et de l'article L. 1121-12 et pour les recherches biomédicales portant sur les produits mentionnés à l'article L. 5311-1, un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique.

« Toutefois, le comité de protection des personnes peut décider dans d'autres cas, compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche biomédicale, que les personnes qui y participent doivent être également inscrites dans ce fichier. »

XVII. – Il est complété par un article L. 1121-17 ainsi rédigé :

« *Art. L. 1121-17.* – Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

« 1° Les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 1121-10 ;

« 2° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 1121-13 ;

« 3° Les conditions d'établissement et de publication des répertoires prévus à l'article L. 1121-15. »

Article 89

I. – L'intitulé du chapitre II du titre II du livre I^{er} de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : « Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement ».

II. – L'article L. 1122-1 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est ainsi rédigé :

« Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui fait connaître notamment : » ;

2° Les deuxième et troisième alinéas sont ainsi rédigés :

« 1° L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;

« 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ; »

3° Après le troisième alinéa, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :

« 3° Les éventuelles alternatives médicales ;

« 4° Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ; »

4° Le quatrième alinéa est ainsi rédigé :

« 5° L'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 et l'autorisation de l'autorité compétente mentionnée à l'article L. 1123-12. Il l'informe également de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu'il détient ; »

5° Le cinquième alinéa est ainsi rédigé :

« 6° Le cas échéant, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1121-16. » ;

6° Le sixième alinéa est complété par les mots : « ni aucun préjudice de ce fait » ;

7° Dans le septième alinéa, les mots : « au premier alinéa de l'article L. 1123-6 » sont remplacés par les mots : « à l'article L. 1123-6 » ;

8° La deuxième phrase du neuvième alinéa est ainsi rédigée :

« A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information. » ;

9° Les deux derniers alinéas sont supprimés.

III. – Sont insérés, après l'article L. 1122-1 du même code, deux articles L. 1122-1-1 et L. 1122-1-2 ainsi rédigés :

« *Art. L. 1122-1-1.* – Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1.

« Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

« Art. L. 1122-1-2. – En cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance mentionnée à l'article L. 1111-6 dans les conditions prévues à l'article L. 1122-1-1, s'ils sont présents. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Il peut également s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de cette recherche. »

IV. – L'article L. 1122-2 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 1122-2. – I. – Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

« Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

« II. – Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale. Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- « – la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;
- « – la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;
- « – l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

« Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne mineure ou majeure sous tutelle, l'autorisation est donnée par son représentant légal et, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles.

« Une personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice ne peut être sollicitée aux fins de participer à une recherche biomédicale.

« Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne majeure sous curatelle, le consentement est donné par l'intéressé assisté par son curateur. Toutefois, si la personne majeure sous curatelle est sollicitée en vue de sa participation à une recherche dont le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère qu'elle comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, le juge des tutelles est saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'incapacité, le juge prend la décision d'autoriser ou non la recherche biomédicale.

« Lorsqu'une recherche biomédicale satisfaisant aux conditions édictées par l'article L. 1121-8 est envisagée sur une personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. Toutefois, si le comité mentionné à l'article L. 1123-1 considère que la recherche comporte, par l'importance des contraintes ou par la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

« III. – Le consentement prévu au septième alinéa du II est donné dans les formes de l'article L. 1122-1-1. Les autorisations prévues aux premier, cinquième, septième et huitième alinéas dudit II sont données par écrit. »

Article 90

I. – L'intitulé du chapitre III du titre II du livre I^{er} de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé : « Comités de protection des personnes et autorité compétente ».

II. – L'article L. 1123-1 du même code est ainsi modifié :

1^o Les deux premiers alinéas sont remplacés par un alinéa ainsi rédigé :

« Le ministre chargé de la santé agréé au niveau régional pour une durée déterminée un ou, selon les besoins, plusieurs comités de protection des personnes et détermine leur compétence territoriale. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région. » ;

2^o Le quatrième alinéa est supprimé.