



Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain

Votre lettre du :

Vos références :

Nos références : DGM/MG/TR

Date : 11.02.2005

Circulaire n° 460

à l'attention

des responsables en matière de pharmacovigilance

des médicaments à usage humain et

des promoteurs d'essais cliniques

Annexe(s) :

Téléphone Accueil: 02.227.55.00.

Fax : 02.227.55.55.

Objet : Explications concernant :

1. La notification rapide (dans les 7j/15j) à la Direction générale Médicaments des rapports individuels d'effets indésirables graves relatifs à des médicaments enregistrés ou non.
2. La notification rapide (dans les 7j/15j) aux Comités d'éthique principaux des rapports individuels d'effets indésirables graves relatifs à des médicaments enregistrés ou non.
3. L'entrée en vigueur de la notification par voie électronique de rapports individuels d'effets indésirables graves dans l'Espace Economique Européen, en complément à la circulaire n° 436 du 12 novembre 2003.

Madame, Monsieur,

La présente circulaire a pour objet de vous apporter des éclaircissements concernant la législation actuelle qui vous impose de notifier, à la Direction générale Médicaments (DGM) et aux Comités d'éthique principaux, des rapports individuels d'effets indésirables graves relatifs à des médicaments enregistrés ou non, issus d'essais cliniques, ou survenus en dehors d'essais cliniques (rapports spontanés). Cette notification peut actuellement se faire, soit par voie non électronique (papier, PDF), soit par voie électronique (format ICH-E2B). Les rapports reçus par courrier électronique (PDF, etc.) ne sont pas considérés comme étant des rapports électroniques. Les deux manières de notifier seront expliquées.

Dans un but de clarification, nous vous rappellerons aussi quelques définitions figurant dans la Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ainsi que dans la circulaire n° 455 du 28 novembre 2004.

Par la suite, nous entendons attirer votre attention sur ce qui doit précisément être notifié et clarifier les critères de notification applicables aux rapports sur support papier et aux rapports sur support électronique.

I. **Définitions** (Loi du 7 mai 2004; circulaire n°455 du 28 novembre 2004)

- "essai clinique" (ci-après, dénommé "essai"): toute investigation menée chez la personne humaine, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un



Direction générale Médicaments

ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.

- "essai non interventionnel": étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies.
- "médicament expérimental": principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée.
- "événement indésirable": toute manifestation nocive chez un patient ou un participant au groupe traité dans une expérimentation qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement.
- "effet indésirable": toute réaction nocive et non désirée liée à un médicament expérimental ou une expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée.
- "effet indésirable inattendu": effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives à l'expérimentation et, lorsqu'il s'agit d'un essai, avec les informations relatives au produit (comme 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).
- "événement indésirable grave ou effet indésirable grave": événement indésirable ou effet indésirable, qui 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 et ceci, lorsqu'il s'agit d'un essai, quelle que soit la dose.
- "promoteur": une personne, une entreprise, une institution ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'une expérimentation.

Dans le cadre de la présente circulaire, la différence entre "pré"-enregistrement et "post"-enregistrement ne se fonde que sur le statut d'enregistrement d'un médicament en BELGIQUE. Un médicament est considéré comme "enregistré" dès qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée.

Par conséquent,

1. tous les rapports issus d'essais cliniques concernant un médicament non enregistré en Belgique sont considérés comme des rapports de type "pré-enregistrement";



Direction générale Médicaments

2. tous les rapports issus d'essais cliniques concernant un médicament enregistré en Belgique sont considérés comme des rapports de type "post-enregistrement", y compris si l'essai clinique concerne l'utilisation du médicament dans une indication non approuvée.

Tous les rapports concernant un médicament expérimental, dont l'enregistrement est en cours, sont considérés comme des rapports de type "pré-enregistrement".

II. Que faut-il notifier ?

1. Toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (SUSARs) observés dans le cadre d'un essai clinique pour lequel il existe un site d'investigation en Belgique, en relation avec le médicament expérimental (aussi bien le médicament testé que son comparateur) doivent être notifiées rapidement.

2. En outre, pour les médicaments expérimentaux qui ne sont pas enregistrés en Belgique, les SUSARs concernant le même médicament, survenant dans d'autres essais cliniques pour lesquels il n'y a pas de site d'investigation en Belgique, doivent être notifiés. Ceci concerne:

- les SUSARs survenant dans un autre essai clinique, mais sous la responsabilité du même promoteur, qu'ils proviennent de l'Espace Economique Européen (EEE) ou d'un pays tiers (hors EEE);
- les SUSARs qui ont été notifiés spontanément et ceux extraits de publications;
- les SUSARs transmis au promoteur par un autre Etat membre.

D'autres informations importantes doivent également être notifiées, si elles modifient le rapport bénéfice/risque actuel du médicament expérimental ou si elles requièrent une adaptation dans l'administration du médicament expérimental ou la réalisation de l'essai clinique, par exemple :

- les rapports individuels d'effets indésirables attendus à l'issue inattendue, comme par exemple une issue fatale;
- une augmentation dans la fréquence de survenue d'effets indésirables attendus qui est considérée comme cliniquement importante;
- des SUSARs qui apparaissent après la fin de la participation du patient à l'essai et qui ont été notifiés au promoteur par l'investigateur;
- tout SUSAR en relation avec le déroulement de l'essai clinique ou toute information issue du développement non-clinique du médicament expérimental, qui pourrait influencer négativement la sécurité des participants, par exemple :
 - tout effet indésirable grave pouvant être mis en relation avec les procédures de l'essai et pouvant en modifier le déroulement; ces effets indésirables ne doivent pas être notifiés individuellement mais doivent être repris dans les rapports semestriels ou annuels, pour autant que le médicament expérimental ne soit pas (co-)suspecté d'être à l'origine de l'effet indésirable;
 - tout risque significatif pour des participants et, ultérieurement, des utilisateurs, tel qu'un manque d'efficacité d'un médicament expérimental utilisé dans le traitement d'affections pouvant mettre la vie en danger;
 - toute constatation importante relative à la sécurité d'emploi du médicament expérimental dans des essais sur animaux (exemple: carcinogénicité).



3. Pour les médicaments expérimentaux enregistrés en Belgique, lorsque le promoteur de l'essai est également détenteur de l'AMM, les conditions nationales de notification rapide telles que prévues dans la réglementation belge en matière de pharmacovigilance (AR du 3 juillet 1969) doivent être respectées.

III. La notification par voie non électronique de rapports individuels d'effets indésirables graves

Le texte qui suit précise les rapports individuels d'effets indésirables graves qui, selon la législation actuelle doivent être envoyés à la DGM.

III.1. Rapports issus d'essais cliniques

Le tableau 1 indique la manière dont doivent être notifiés les rapports individuels d'effets indésirables graves survenus avec un médicament expérimental, enregistré ou non, pour lequel un essai clinique est en cours en Belgique. Il s'agit de rapports survenant en Belgique, dans l'EEE et dans un pays tiers (hors EEE).

Selon l'AR du 3 juillet 1969, les effets indésirables graves et attendus survenant en Belgique doivent aussi être notifiés par le détenteur de l'AMM.



Tableau 1 : Notification de rapports individuels d'effets indésirables graves issus d'essais cliniques				
Statut d'enregistrement	Origine/type de rapport	Délai ^o	Rapporteur	A qui faut-il notifier?
Selon la loi du 7 mai 2004 et l'AR du 30 juin 2004*,**				
Pre	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	RD ⁽¹⁾ /CE ⁽³⁾
	Autre pays de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			RD
	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			RD
Post	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	VIG ⁽²⁾ /CE
	Autre pays de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			VIG
	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			VIG
Selon l'AR du 3 juillet 1969* et le Règlement 2309/93/CE* (à partir du 20.11.05, Règlement 726/2004/CE*)				
Post	Belgique/ Effet indésirable grave et <u>attendu</u>	15 jours	Détenteur de l'AMM	VIG

* Toutes les références peuvent être retrouvées sur le site Web de la Direction générale Médicaments (www.afigp.fgov.be) et de l'Agence Européenne des Médicaments (eudravigilance.emea.eu.int).

** Les lignes directrices concernées sont : "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use" et "Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance – Clinical Trial Module)".

^o Les SUSARs ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont notifiées dans un délai maximum de 7 jours; des informations pertinentes concernant les suites sont ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.

⁽¹⁾ RD = département "R&D" (Recherche et Développement)

⁽²⁾ VIG = département "Vigilance"

⁽³⁾ CE = Comité d'éthique principal

Étant donné que les comparateurs sont (en général) des médicaments enregistrés, ils ont un statut d'enregistrement "post" dans le tableau 1. Les rapports individuels d'effets indésirables graves doivent donc être notifiés au département "Vigilance". Si le promoteur de l'essai clinique est différent du détenteur de l'AMM, la DGM en informera ce dernier de manière anonyme.

III.2. Rapports spontanés et rapports issus d'essais cliniques non interventionnels

Le tableau 2 indique la manière dont doivent être notifiés les rapports individuels spontanés d'effets indésirables graves attendus et inattendus survenus en Belgique et relatifs à des médicaments enregistrés. Les rapports spontanés provenant de pays extérieurs à l'EEE doivent être notifiés, que le médicament soit ou ne soit pas enregistré, pour autant qu'il s'agisse d'effets indésirables graves et inattendus.



Tableau 2 : Notification de rapports individuels d'effets indésirables graves spontanés et issus d'essais cliniques non interventionnels

Statut d'enregistrement	Origine/type de rapport	Délai	Rapporteur	A qui faut-il notifier ?	Référence(s)*, **
Rapport spontané					
Pre	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	RD ⁽¹⁾	Loi du 7 mai 2004 AR du 30 juin 2004, si le promoteur situé dans l'EEE est informé du cas
Post	Belgique/ Effet indésirable grave et attendu	15 jours	Détenteur de l'AMM	VIG ⁽²⁾	AR du 3 juillet 1969 Règlement 2309/93/CE// A partir du 20.11.2005, Règlement 726/2004/CE Eudralex Vol. 9
	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu			VIG/CE ⁽³⁾	
	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			VIG	
Rapport issu d'un essai clinique non interventionnel					
Pre	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	RD	ICH E2D Eudralex Vol. 9
Post	Belgique/ Effet indésirable grave et attendu	15 jours	Détenteur de l'AMM	VIG	AR du 3 juillet 1969 Règlement 2309/93/CE// A partir du 20.11.2005, Règlement 726/2004/CE ICH E2D Eudralex Vol. 9
	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu		Promoteur	VIG/CE	
	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu		Promoteur	VIG	

* Toutes les références peuvent être retrouvées sur le site Web de la Direction générale Médicaments (www.afggp.fgov.be) et de l'Agence Européenne des Médicaments (Eudravigilance.emea.eu.int).

** Les lignes directrices concernées sont : "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use" et "Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance – Clinical Trial Module)".

° Les SUSARs ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont notifiées dans un délai maximum de 7 jours; des informations pertinentes concernant les suites sont ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.

⁽¹⁾ RD = département "R&D" (Recherche et Développement)

⁽²⁾ VIG = département "Vigilance"

⁽³⁾ CE = Comité d'éthique principal

Remarque : Un rapport individuel d'effet indésirable considéré dans le pays de provenance comme un rapport spontané l'est également au sein de l'EEE, même s'il s'agit d'un rapport concernant un médicament non enregistré en essai clinique en Belgique.



Direction générale Médicaments

Comme indiqué dans le tableau 2, les règles applicables aux rapports individuels d'effets indésirables graves issus d'essais cliniques non interventionnels sont les mêmes que celles applicables aux rapports individuels d'effets indésirables graves spontanés. La responsabilité, concernant entre autres la notification des effets indésirables, incombe au promoteur de l'essai clinique non interventionnel, même si, dans la pratique, il délègue cette tâche à des tiers.

III.3. A quel département de la DGM faut-il transmettre les rapports ?

Les tableaux 1 et 2 indiquent à qui les rapports doivent être transmis.

Les rapports individuels d'effets indésirables graves concernant des médicaments non enregistrés doivent être transmis au département "Recherche & Développement" (RD) à l'attention de Madame Greet Musch.

Les rapports individuels d'effets indésirables graves concernant des médicaments enregistrés doivent être transmis au département "Vigilance" (VIG), à l'attention de Monsieur Thierry Roisin.

III.4. Quelles informations faut-il transmettre au comité d'éthique principal ?

Selon la loi du 7 mai 2004, tous les rapports individuels d'effets indésirables repris sous le titre II doivent être notifiés au comité d'éthique principal concerné.

En pratique, seuls les rapports individuels d'effets indésirables graves et inattendus survenus en Belgique, relatifs à des médicaments en essai doivent être notifiés au comité d'éthique principal. Tous les rapports individuels d'effets indésirables graves non survenus en Belgique qui, selon la législation actuelle, nécessitent une notification rapide (7/15 jours), doivent être repris dans un rapport semestriel ("line listing").

Si, dans le cadre d'un essai clinique international (p.ex. essais IND "Investigational New Drug"), une notification plus large est exigée, celle-ci peut bien entendu être effectuée.

IV. La notification par voie électronique à la DGM de rapports individuels d'effets indésirables graves et la notification non électronique aux comités d'éthique principaux

Les critères de notification de rapports qui ont été proposés ci-dessus ne sont d'application que pour la notification par voie non électronique.

Dans la perspective de l'obligation générale de notification par voie électronique des rapports individuels d'effets indésirables graves qui entrera en vigueur à partir du 30 octobre 2005, la DGM est, depuis janvier 2005, en mesure de recevoir des rapports ICH- E2B dans un format XML.

Avant de débiter la notification par voie électronique, vous devez en tant que promoteur ou en tant que détenteur d'une AMM demander à l'EMA un accès au portail "EudraVigilance". Pour de plus amples informations, veuillez contacter l'EMA. Vous pouvez également consulter le site Web de l'EMA eudravigilance.emea.eu.int

IV.1. Notification par voie électronique de rapports individuels d'effets indésirables graves

Dès que vous transmettez vos rapports individuels d'effets indésirables graves par voie électronique (sous un format ICH-E2B), les conditions décrites ci-dessous entreront en vigueur (voir tableau 3).



Tableau 3 : Notification par voie électronique à la Direction générale Médicaments (DGM) de rapports individuels d'effets indésirables graves attendus et inattendus et notification par voie non électronique au comité d'éthique principal de rapports individuels d'effets indésirables graves et inattendus				
Statut d'enregistrement	Origine/type de rapport	Délai	Rapporteur	Faut-il notifier et, si oui, à qui ?
Essai clinique				
Pre	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	Oui, DGM ^(*) /CE
	Belgique/ Effet indésirable grave et attendu	-	-	Pas de législation
	Autre pays de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	Dérogation
	Pays hors EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			
Post	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur ou détenteur de l'AMM	Oui, DGM/CE
	Belgique/ Effet indésirable grave et attendu		Détenteur de l'AMM	Oui, DGM
	Autre pays de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu		Promoteur	Dérogation
	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			
Rapport spontané				
Pre	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	Dérogation
Post	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu	15 jours	Détenteur de l'AMM	Oui, DGM/CE
	Belgique/ Effet indésirable grave et attendu			Oui, DGM
	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			Dérogation
Essai clinique non interventionnel				
Pre	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu	7/15 jours	Promoteur	Dérogation
Post	Belgique/ Effet indésirable grave et attendu	15 jours	Détenteur de l'AMM	Oui, DGM
	Belgique/ Effet indésirable grave et inattendu		Promoteur	Oui, DGM/CE
	Pays hors de l'EEE/ Effet indésirable grave et inattendu			Dérogation

(*) Les rapports individuels d'effets indésirables graves sont envoyés vers un système unique valable pour les départements "R&D" et "Vigilance".



Direction générale Médicaments

Tous les rapports individuels d'effets indésirables graves et inattendus survenus en Belgique, que ce soit spontanément ou dans le cadre d'études cliniques, doivent être transmis. Cette règle concerne aussi bien les médicaments enregistrés que les médicaments qui ne le sont pas.

Les rapports individuels d'effets indésirables graves attendus survenant en Belgique avec des médicaments enregistrés doivent également être rapportés. Cette obligation ne vous est pas imposée pour les médicaments non enregistrés.

IV.2. Dérogation à l'obligation de notifier les rapports individuels d'effets indésirables graves qui ne sont pas survenus en Belgique.

Si vous notifiez par voie électronique (ICH-E2B) à l'EMA, vous pouvez être libéré de l'obligation de notifier à la DGM les rapports individuels d'effets indésirables graves qui ne sont pas survenus en Belgique. Vous pouvez à cet effet obtenir une dérogation écrite de la DGM.

Deux types de dérogation peuvent être obtenus.

1. Une dérogation de durée indéterminée pour autant que tous les rapports individuels d'effets indésirables graves survenus en Belgique soient notifiés par voie électronique à la DGM et que tous les autres rapports sujets à notification soient notifiés par voie électronique à l'EMA.
2. Une dérogation jusqu'au 30 octobre 2005 en cas de notification par voie électronique à l'EMA mais pas encore à la DGM. Dans ce cas, les rapports individuels d'effets indésirables graves survenus en Belgique doivent être notifiés sous format papier ou PDF (adresse e-mail : adversedrugreactions@health.fgov.be) à la DGM.

Si vous souhaitez obtenir une telle dérogation, veuillez prendre contact avec la DGM.

L'EMA établit une distinction entre les rapports individuels d'effets indésirables graves issus respectivement d'essais cliniques interventionnels et non interventionnels en ce qui concerne le module de notification (EVCT pour les rapports issus d'essais cliniques ou EVPM pour les rapports spontanés). Un rapport issu d'un essai clinique non interventionnel est considéré comme spontané et doit être notifié au module concerné, à savoir le module EVPM. Pour de plus amples explications, vous pouvez consulter le site Web de l'Agence Européenne des Médicaments (eudravigilance.emea.eu.int).

La DGM prévoit un seul système de notification par voie électronique des rapports individuels d'effets indésirables graves, quelle que soit l'origine du rapport (spontané ou issu d'un essai clinique) et quel que soit le statut d'enregistrement du médicament.

La présente circulaire ne concerne que la notification à la DGM de rapports individuels d'effets indésirables graves des médicaments enregistrés et non enregistrés. Les autres obligations qui vous sont imposées aux termes de la réglementation actuelle (entre autres notification d'essais cliniques, rapports semestriels ("line listings") et rapports annuels de sécurité des essais cliniques) seront communiquées dans une phase ultérieure.

Étant donné qu'en tant que détenteur d'AMM ou promoteur d'un essai clinique vous avez l'obligation de notifier par voie électronique des rapports individuels d'effets indésirables grave à compter du 30 octobre 2005, nous ne pouvons que vous encourager à prendre dès à présent les dispositions nécessaires.



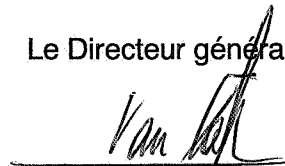
Direction générale Médicaments

Si vous avez des questions concernant cette circulaire ou d'autres aspects de la notification par voie électronique, vous pouvez contacter Mme Margriet Gabriëls (tél. + 32 2 227.55.58; margriet.gabriels@health.fgov.be); pour toute question technique concernant la notification par voie électronique des rapports, veuillez contacter M. Koto Ngbabo Wa Mbuna (tél. +32.2.227.56.48; wambuna.koto@health.fgov.be).

Pour des informations plus générales au sujet des essais cliniques et des rapports d'effets indésirables de médicaments non enregistrés, vous pouvez contacter Mme Greet Musch (département R&D) : tél. + 32.2.227.56.32 greet.musch@health.fgov.be; pour des questions générales concernant la pharmacovigilance et les rapports d'effets indésirables des médicaments enregistrés, M. Thierry Roisin (département Vigilance) : tél. + 32 2 227.55.33; thierry.roisin@health.fgov.be, ou Mme Margriet Gabriëls (département Vigilance) : tél. + 32 2 227.55.58; margriet.gabriels@health.fgov.be sont à votre disposition.

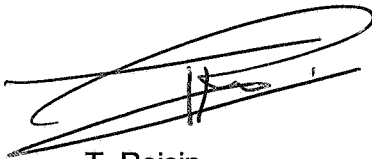
Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de notre considération distinguée.

Le Directeur général,




J. Van Calster

Le Chef du département "Vigilance",



T. Roisin

Le Chef du département "R&D"
(Recherche & Développement),



G. Musch

Références:

- *Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine*
- *Arrêté Royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments*
- *Arrêté Royal du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain*
- *Règlement du Conseil (CEE) 2309/93 du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire et instituant une Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments*
- *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*
- *Circulaire n°455 du 28 novembre 2004 intitulée "texte explicatif en rapport avec la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine*
- *Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use*
- *Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (EudraVigilance – Clinical Trial Module)*
- *Rules governing medicinal products in the European Union, published by the European Commission, Directorate Enterprise, Regulatory Framework and market authorisations: Volume 9 - Pharmacovigilance*
- *ICH E2D Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*