



SERIOUS BREACHES : savoir identifier, savoir alerter

3e Journée régionale d'informations et d'échanges sur le métier de TEC

Sarra DALIBEY – Médecin - Responsable du Secteur Vigilance

Sabrina LEVEAU - Responsable du Secteur Qualité, Gestion des risques, Evaluation

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation_ AP-HP

18 décembre 2025



SOMMAIRE

2

1. Rappel réglementaire
2. Circuit de gestion mis en place à L'AP-HP
3. SB ou pas SB
4. A retenir
5. Questions/réponses



» 1

Rappel réglementaire

3



RÈGLEMENT EUROPÉEN MÉDICAMENT (REC 536/2014 – ART. 52)

- **Applicable depuis le 31 janvier 2022**
- **Création du CTIS (Clinical Trial Information System) :** centralise les actions relatives aux essais cliniques pour l'ensemble des états de l'espace économique européen (EEE)
 - Soumission initiale, modifications substantielles et non substantielles, etc.
 - Notifications : date de début d'essai, de la première visite d'un participant, de fin de recherche, etc.
 - Résumé du rapport final ;
 - **Vigilance ;**
 - **Serious Breaches**

Rappel
réglementaire

Enjeux de la plateforme CTIS

- ❖ Accélération des démarches
- ❖ Harmonisation des évaluations
- ❖ Visibilité européenne, accès aux Autorités
 - Renforcement de la surveillance
- ❖ Visibilité aux participants et au public
 - Transparence des informations





DEFINITION SERIOUS BREACH

Serious Breach / brèche sérieuse de sécurité / SB

- violation « **susceptible** » de porter atteinte dans une large mesure
 - à la **sécurité** et aux **droits** d'un participant,
 - ou à la **fiabilité** et à la **robustesse** des données de l'étude clinique

(ANSM Avis au promoteur Tome VI)

Rappel
réglementaire



Seules les SB « avérées = confirmée » sont notifiées à l'EMA

Le contexte est déterminant pour qualifier la non-conformité de SB

La notification de la SB ne dispense pas le promoteur de l'obligation de signaler, le cas échéant, d'autres notifications liées à la sécurité comme les événements inattendus, Mesures urgentes de sécurité



RÈGLEMENT EUROPÉEN MÉDICAMENT

Depuis le 31 janvier 2022, pour tous les essais cliniques, **le promoteur doit :**

- **Notifier** les violations graves au REC ou au protocole (Serious Breaches = **Brèches Sérieuses de Sécurité = SB**) à l'EMA via la plateforme CTIS
- **Analyser les causes** et prendre les mesures correctives nécessaires,
- **Former / Informer** les Investigateurs

Rappel
réglementaire

*Guideline for the notification of serious breaches of Regulation (EU)
No 536/2014 for the clinical trial protocol"*



Délais de notification de la violation grave

- Par **toutes personnes participant à la conduite de l'essai, au promoteur → dès connaissance**
- Par le **promoteur à l'EMA → au plus tard dans les 7 jours calendaires** après en avoir eu connaissance



VIGILANCE

— Déclaration des situations spéciales :

Les erreurs médicamenteuses, les grossesses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris la mauvaise utilisation ou l'abus du produit, **sont soumises aux mêmes obligations de notification que les effets indésirables »**

— Déclaration des évènements inattendus ou unexpected event dans les 15 j :

Evts susceptibles d'avoir une **incidence importante sur l'évaluation bénéfice/risque** du médicament de l'EC ou d'entraîner des modifications dans l'administration du médicament de l'EC ou dans la conduite générale d'un EC

— Déclaration des mesures urgentes de sécurité dans les 7 j :

En cas de survenue d'un événement inattendu susceptible d'avoir une incidence grave sur le rapport bénéfice/risque de l'EC, **le promoteur et l'investigateur prennent des mesures urgentes de sécurité (MUS)** appropriées pour protéger les participants

Extrait du REC



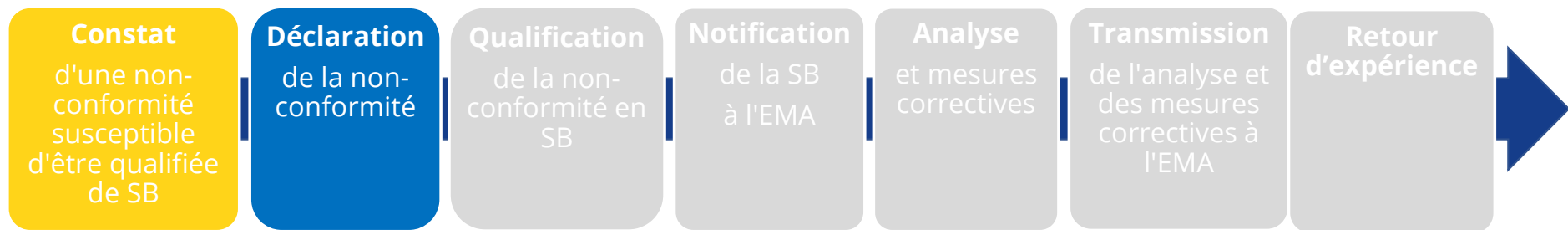
» 2

Circuit mis en place à l'AP-HP

8



SERIOUS – BREACHES : CIRCUIT MIS EN PLACE À L'AP-HP



Circuit

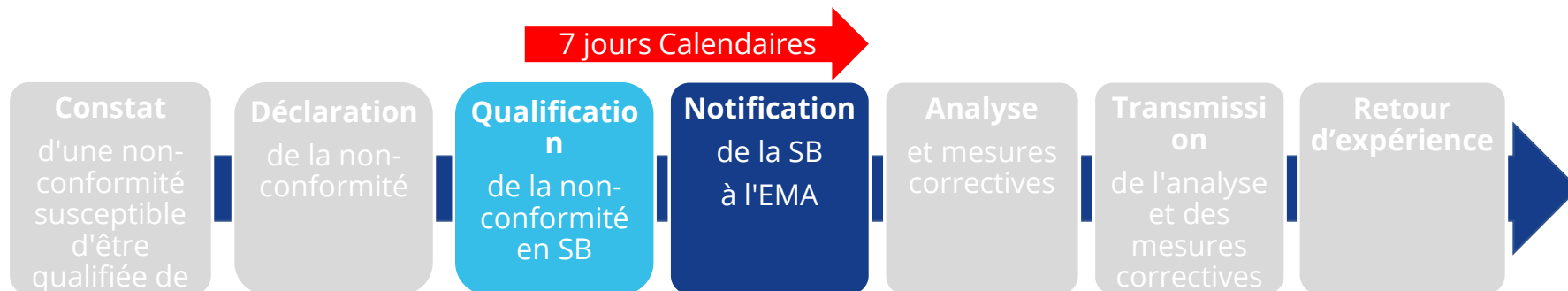
Toute personne

(Investigateur, TEC, Chef de projet, ARC, Auditeurs, etc.) constatant une non-conformité pouvant répondre à la définition de SB

- Informe **sans délai dès connaissance** (par téléphone/ mail)
- Adresse un mail au promoteur



SERIOUS – BREACHES : CIRCUIT MIS EN PLACE À L'AP-HP



Circuit

Le promoteur organise une réunion avec la Cellule de gestion des SB (CSB) composée :

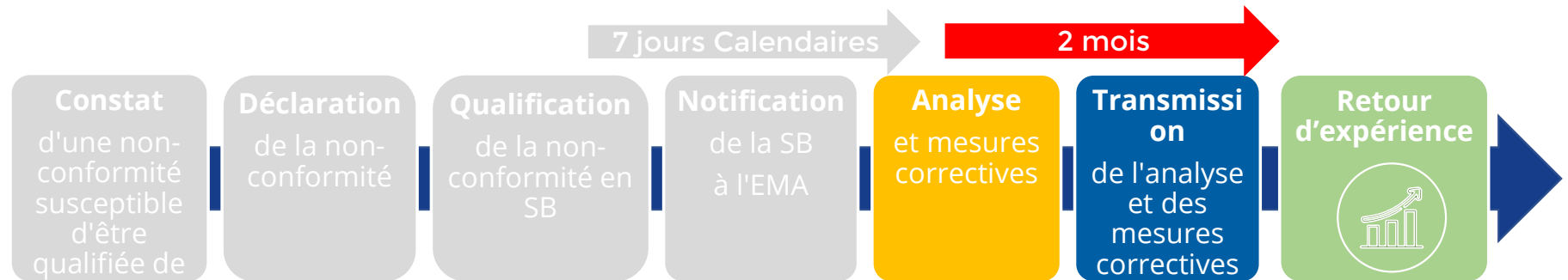
- Responsables Pôles promotion, Qualité
- Equipe projet et référent qualité, Expert(s) : Vigilance, DEC-AGEPS
- **Qualifie** ou non la non-conformité de SB
- **Définit les modalités d'analyse** et en fixe les délais

Le promoteur : chef de projet du pôle promotion en charge de l'étude

- **Notifie** à l'EMA sur la plateforme du CTIS
- au plus tard dans les **7 jours calendaires** après en avoir eu connaissance



SERIOUS – BREACHES : CIRCUIT MIS EN PLACE À L'AP-HP



Circuit

Analyse menée en lien étroit avec l'équipe concernée et le référent qualité

- **Identifie** les causes de survenue de la SB
- **Propose** les mesures d'amélioration dans un délai de **2 mois**

La **CSB** statue sur les conclusions de l'analyse

Le CP promotion renseigne sur le CTIS les conclusions de l'analyse et les actions qui en découlent jusqu'à résolution

- **Améliorer** ensemble la Qualité et la Sécurité de l'EC

- **Faire évoluer les pratiques**

- **Sauvegarder** la connaissance et le savoir-faire de façon continue et organisée

- Développer des indicateurs de qualité de la recherche

- **Améliorer la communication** au sein de l'équipe



SERIOUS – BREACHES : CIRCUIT MIS EN PLACE À L'AP-HP

Circuit

12

Clinical trials

Notices & alerts 0

Annual safety reporting

RFI

It is responsibility of each user to ensure compliance with Regulation (EU) 2016/679 when uploading documents and processing personal data in CTIS. Please note that CTIS submissions are subject to publication rules. Protection of personal data and commercially confidential information should be ensured in data and documents that will be published: see Annex I of the relevant Guidance.

Unexpected Event 0

+ New

Business key	MSCs	Internal sponsor id	Last modified	Submission date	Status	Actions
--------------	------	---------------------	---------------	-----------------	--------	---------

Serious Breach 0

+ New

Business key	Affected countries	MSCs	Internal sponsor id	Last modified	Submission date	Status	Actions
--------------	--------------------	------	---------------------	---------------	-----------------	--------	---------

Urgent Safety Measure 0

+ New

Business key	MSCs	Internal sponsor id	Last modified	Submission date	Status	Actions
--------------	------	---------------------	---------------	-----------------	--------	---------

3rd Country Inspectorate Inspection 0

+ New

Business key	MSCs	Internal sponsor id	Last modified	Submission date	Status	Actions
--------------	------	---------------------	---------------	-----------------	--------	---------



Circuit

13

New serious breach notification ×

Sponsor internal identifier

Date of becoming aware of the serious breach*

☐ Was the date of becoming aware of the serious breach the same as the date of the serious breach?

Date of serious breach*

Select affected countries*

Select Country

Details of the site where the serious breach occurred*

+ Add

Breach category*

Select Type of breach

Area(s) impacted by the serious breach*

Select Areas Impacted

Description of serious breach and impacts on trial*

Actions taken and planned (including timelines) to investigate and correct the breach and to prevent the reoccurrence of that or a similar breach*

Has the occurrence of the serious breach impacted subjects safety and/or benefit-risk balance? *

☐ Yes ☐ No

Notification supporting documentation

Add document



»3

SB ou pas SB

14



SB ou pas SB ?



Non respect d'un critère d'inclusion, pour un participant, pas d'EI ni EIG
Non respect des conditions de conservation pour un médicament expérimental
Administration d'un médicament périmé à deux participants, pas d'EI, EIG



Pas d'impact sur la sécurité des participants, ni sur la qualité des données
Pas d'EIG



Méconnaissance du protocole/ procédure non à jour / manque de contrôles



Ne relève pas de la définition d'une brèche sérieuse de sécurité
car n'a pas eu d'impact dans une large mesure sur la sécurité des participants ou qualité des données



URG-PP

Sensibilisation des équipes Investigatrices
Newsletter
Trames des documents du protocole adaptées

SB ou pas SB



SB ou pas SB ?



Erreur d'attribution du traitement expérimental par rapport à la randomisation prévue pour 10 participants (sur 20 prévus) avec EIG



Impact potentiel sur la sécurité de tous les participants randomisés + Fiabilité des données EIG déclarés



Procédure non à jour / Absence de modes opératoires / manque de contrôles



Relève de la définition d'une brèche sérieuse de sécurité
Impact sur la sécurité des participants et sur les données



URC-PP

Analyses systémiques centrales (BEA)
Contrôle sur les études « identiques »
Révision des documents
Ajout de contrôle dans le processus

Déclaration MUS
Déclaration SUSAR
Alerte du Comité de surveillance indépendant
Demande d'information de l'ANSM

SB ou pas SB



»»4

A retenir

17



A retenir

A RETENIR



- Tout le monde peut déclarer une suspicion de SB
- Travail d'équipe et réactivité
- Une erreur médicamenteuse avec EIG n'est pas forcément un SB
- Une SB n'exclut pas la gestion des données de vigilance



- Analyse collective de plusieurs processus : randomisation / médicament
- Circuit fonctionnel : rapidité de mise en place des CSB, implication des équipes projets, des investigateurs

Outils et sensibilisation



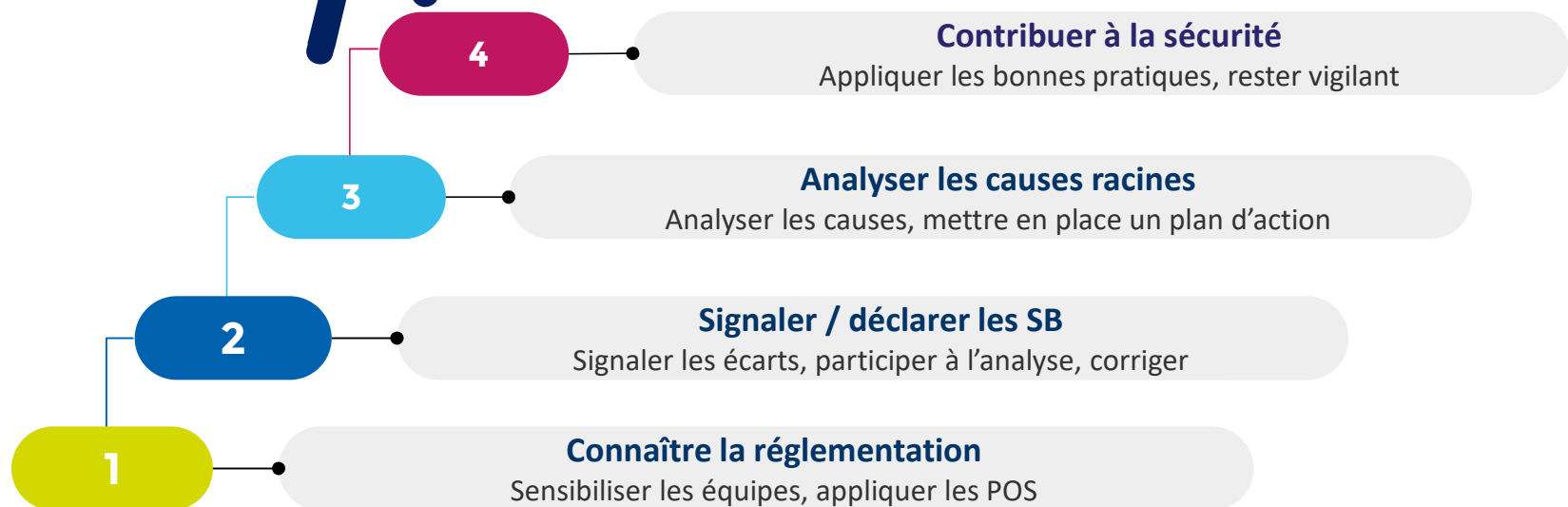
- Adaptation du formulaire de déclaration des NC et intégration d'un circuit pour les SB
- Mise en place des documents modèles de déclaration CTIS
- Intégration du sujet des SB dans les ateliers de la recherche clinique
- Webinaires sur les SB
- Actualisation et simplification de la procédure SB → en cours



Vos actions concrètes



Actions





Merci

20

MERCI
pour votre attention !