**Définition : Document** décrivant le(s) objectif(s), la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l’organisation d’une expérimentation. **(Art 2,22° Loi 7 Mai 2004[[1]](#endnote-1))**

**Ces renseignements peuvent également être fournis dans d'autres documents cités dans le protocole (brochure d’investigateur, consentement éclairé, contrat de recherche etc).**

**Eléments devant être présents dans le protocole de recherche écrit par le promoteur de l’étude : réf : GCP[[2]](#endnote-2) 6 R2**

**Ces éléments seront adaptés s’il s’agit d’un essai clinique médicamenteux ou d’une expérimentation non médicamenteuse. Le protocole sera de préférence écrit en anglais afin de faciliter toute publication ultérieure.**

**Page de garde :**

1. Titre de l’expérimentation
2. Phase de développement clinique (essai médicamenteux)
3. Numéro d’identification du protocole
4. Numéro Eudract (essai médicamenteux)
5. Date du protocole
6. Version n° - Dates et numéros des modifications
7. Identification & coordonnées complètes du promoteur (institution)
8. Identification & coordonnées complètes du responsable médical du promoteur
9. Identification & coordonnées complètes du Coordinateur Responsable

**Page de signature**

* Identification et coordonnées complètes des Investigateurs associés au projet (ou liste en annexe).
* Identification et coordonnées complètes du laboratoire centralisé et/ou de tout autre service médico-technique centralisé.
* Déclaration de confidentialité ([AAHRPP-FORM-031](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/3.%20Pr%C3%A9paration%20%C3%A9tude%20-%20Agr%C3%A9ment%20de%20confidentialit%C3%A9.docx&action=default)) par rapport aux informations contenues dans le protocole. Elle sera signée à la première réception du protocole ([AAHRPP-SOP-019](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/3.%20Pr%C3%A9paration%20%C3%A9tude%20-%20Evaluation%20faisabilit%C3%A9%20recherche%20biom%C3%A9dicale.docx&action=default), [AAHRPP-SOP-020](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/3.%20Pr%C3%A9paration%20%C3%A9tude%20-%20Proc%C3%A9dure%20%C3%A9valuation%20pr%C3%A9-%C3%A9tude.docx&action=default)).
* Déclaration indiquant que l'essai sera réalisé conformément au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques (GCP) et aux exigences réglementaires applicables.

**Table des matières**

**Liste des abréviations**

**Résumé synoptique (une page environ) souvent plus**

1. Titre de l’expérimentation
2. Promoteur
3. Investigateur Principal
4. Centres participants
5. Plan de l’étude
6. Type d’étude et méthodologie
7. Objectifs
8. Données pré-existantes (léger)
9. Finalité
10. Nombre de patients
11. Critères d’inclusion
12. Critères d’exclusion
13. Plan thérapeutique
14. Evaluation statistique

**Tableau récapitulatif des procédures : « Flow Chart »**

**Renseignements de base- Justification de l’expérimentation**

1. Sommaire des risques et des avantages connus et éventuels, le cas échéant, pour les sujets humains.
2. Description du type de population à étudier.
3. Références à la documentation et aux données ayant un lien avec l'essai et servant de renseignements généraux pour l'essai.

**Renseignements de base additionnels pour justifier l’essai** **médicamenteux**

1. Nom et description des produits de recherche.
2. Sommaire des conclusions tirées d'études non cliniques susceptibles d'être significatives sur le plan clinique et d'essais cliniques ayant un rapport avec l'essai.
3. Description et justification du mode d'administration, de la posologie, du schéma posologique et de la période de traitement

**Objectifs et buts de l'expérimentation**

1. Objectif principal
2. Objectifs secondaires
3. Critères d’efficacité, hypothèses qui seront testées : « primary / secondary endpoints » et moments d’évaluation de chaque critère respectivement.

**Conception de l'expérimentation- Plan expérimental**

1. Énoncé précis des principaux résultats et des résultats secondaires, le cas échéant, à évaluer durant l'expérimentation.
2. Description du type d'expérimentation ou d’essai médicamenteux à réaliser (à double insu, contrôlé contre placebo, conception parallèle, etc.) et un schéma de la conception, de la marche à suivre et des étapes de l'essai.
3. Description des mesures prises pour réduire/éviter les biais incluant :
4. la distribution au hasard;
5. le recours d'une méthode à l'insu.
6. Description du traitement et de la posologie du produit de recherche, en plus d'une description de la forme posologique, de l'emballage et de l'étiquetage du produit.
7. Durée prévue du recrutement
8. Durée prévue de la participation des sujets et description des étapes et de la durée de toutes les périodes d'expérimentation, notamment le suivi, s'il y a lieu.
9. Description des «règles d'arrêt» ou des «critères de poursuite» concernant la participation des sujets à l'expérimentation, en partie ou en totalité. Définir le moment d’arrêt de l’étude (type dernière visite de suivi, ....).
10. mention des dispositions prévues après l’étude afin d’offrir aux personnes impliquées un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l’étude ou à d’autres soins ou bénéfices appropriés. (Helsinki 2008[[3]](#endnote-3) art 14.).
11. Identification de toutes les données à consigner dans les cahiers d’observation.

**Choix et retrait des sujets**

1. Critères d'inclusion des sujets (y compris le type de population vulnérable impliqué)
2. Critères d'exclusion des sujets.

*Remarque*: *critère d’exclusion spécifique pour les études de phase 1 :* la loi belge du 7 mai 2004 relative à l’expérimentation humaine assure une protection particulière pour les participants des études de phase 1 en exigeant qu’ils ne puissent pas participer simultanément à deux phases 1.

Dès lors :

* Le protocole doit mentionner que les investigateurs vérifieront bien que l’individu enrôlé dans l’étude concernée ne participe pas déjà à un autre essai clinique de phase 1 ;
* Le protocole doit déterminer une **période d’exclusion** durant laquelle le participant ne pourra pas prendre part à un autre essai clinique de phase 1. La longueur de cette période d’exclusion dépend de la nature de la recherche.

1. Modalités de recrutement
2. Critères de retrait des sujets (abandon du traitement avec le produit de recherche ou de l'essai) et procédures précisant :
3. quand et comment retirer un sujet de l'essai ou annuler le traitement avec le produit de recherche;
4. le type de données à recueillir pour les sujets retirés et le moment où ces données doivent être recueillies;
5. le suivi mené à l'égard des sujets qui ne sont plus traités avec le produit de recherche ou qui ont été retirés de l'essai.

**Traitement à l’essai administré aux sujets**

* + 1. Traitement à administrer aux sujets, notamment le nom de tous les produits, les doses, les schémas posologiques, les voies/modes d'administration et les périodes de traitement, y compris les périodes de suivi, pour chaque sujet faisant partie d'un groupe/sous-groupe traité avec le produit de recherche ou participant à l'essai.
    2. Procédures de comptabilisation des produits de recherche, y compris les placebos et les comparateurs, le cas échéant
    3. Procédures de préparation et de conservation des produits de recherche
    4. Médicaments/traitements autorisés (y compris les antidotes) et non autorisés avant ou durant l'essai.
    5. Méthodes de surveillance concernant la conformité de l'essai et le respect du traitement par le patient.
    6. « Flow chart » des actions requises au long de l’étude.

**Évaluation de l'efficacité**

* + 1. Description des paramètres d'efficacité.
    2. Méthodes et intervalles pour évaluer, consigner et analyser les paramètres d'efficacité.
    3. Conditions de prélèvements et de traitement (centrifugation, congélation) des liquides biologiques
    4. Mode d’étiquetage, de transport et de stockage
    5. Méthodes de dosage

**Évaluation de la sécurité**

* + 1. Description des paramètres de sécurité.
    2. Méthodes et intervalles pour évaluer, consigner et analyser les paramètres de sécurité.
    3. Procédures pour obtenir les rapports et pour consigner et signaler les effets non désirés, incidents thérapeutiques, les maladies intercurrentes, les déviations, violations de protocole ainsi que les problèmes non attendus.

Spécifier ce qu’est un événement indésirable (AE = adverse event) et un événement indésirable sérieux (SAE = serious adverse event) en donnant les délais de transmission, les définitions, les coordonnées pour les transmissions.

Définir un SUSAR (réaction indésirable sérieuse inattendue et de causalité suspectée avec le traitement à l’essai = Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) et préciser les dispositions et les contacts en cas d’urgence. *(Cfr* [*AAHRPP-SOP-035*](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/6.%20Conduite%20%C3%A9tude%20-%20Proc%C3%A9dure%20transmission%20information%20concernant%20le%20participant%20recherche.docx&action=default)*)*

Décrire la procédure de levée de l’aveugle (si applicable).

Si relevant ajouter une échelle de cotation de la gravité des événements indésirables.

Définir les déviations mineures, majeures, continues et les problèmes inattendus. (Cfr [CEHF-SOP-127](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/CEHF-SOP-127_v1_Proc%C3%A9dure%20d%C3%A9claration%20d%C3%A9viation%20violation%20%C3%A9v%C3%A9nement%20inattendu.pdf&action=default)).

1. Type de suivi offert aux sujets ayant subi des incidents thérapeutiques et durée de ce suivi.
2. Rapport annuel de sécurité

**Statistiques**

* + 1. Description des méthodes statistiques à utiliser, y compris le calendrier de toutes les analyses périodiques prévues.
    2. Nombre de sujets prévu. Pour les recherches multicentriques, le nombre de sujets prévu pour chaque centre est indiqué dans le contrat ou dans le protocole. Raisons du choix de la taille de l'échantillon, y compris des commentaires (ou des calculs) sur la puissance de l'essai et une justification clinique.
    3. La méthode pour remplacer les sujets, s'il y a lieu;
    4. Liste des codes utilisés pour la répartition au hasard des traitements et conservation de la clé des codes.
    5. Niveau de signification à utiliser.
    6. Critères d'abandon de l'essai.
    7. La marche à suivre pour signaler tous les écarts par rapport au plan statistique original doit être décrite et justifiée dans le protocole ou dans le rapport final (s'il y a lieu).
    8. Choix des sujets à inclure dans les analyses (tous les sujets choisis au hasard, tous les sujets ayant reçu une dose, tous les sujets admissibles, tous les sujets évaluables, etc.).
    9. Méthodes pour tenir compte des données manquantes, inutilisées ou erronées.

**Accès direct aux documents/données de base**

Le protocole ou toute autre entente écrite précise que les investigateurs/établissements autoriseront la surveillance, les vérifications, l'examen par le promoteur et/ou par les autorités réglementaires, en permettant l'accès direct aux données/documents de base et ce en toute confidentialité.

**Contrôle et assurance de la qualité**

Respect des « Procédures Opératoires Standard » : description écrite de l’ensemble des démarches à suivre pour permettre à tous les acteurs de l’essai (investigateurs, pharmaciens, biologistes, assistants de recherche clinique...) de travailler de la même manière.

**Comité de Surveillance et de Suivi (Safety Board/Data Review Board)**

Soit le promoteur veut tester la toxicité soit l’efficacité et dans ce cas établir un seuil de réponse (dans certains protocoles, il est prévu qu’à x % de patients on revoit les données pertinentes – réponse anatomopathologie, réponse clinique, toxicité, ....- et si le critère n’est pas atteint l’étude est arrêtée) soit il veut une première revue des données pour pouvoir modifier un critère d’inclusion ou d’exclusion..

*(cfr* [*AAHRPP-SOP-039*](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/6.%20Conduite%20%C3%A9tude%20-%20suivi%20-%20Proc%C3%A9dure%20mise%20en%20place%20comit%C3%A9%20de%20contr%C3%B4le%20s%C3%A9curit%C3%A9%20donn%C3%A9es%20(DSMC).docx&action=default)*).*

Les membres de ce comité doivent être indépendants (l’investigateur ne peut y participer). Ce point est également requis par clinicaltrials.gov

**Éthique et aspects réglementaires**

1. Procédure d’information du patient, de recueil du consentement informé et de protection des populations vulnérables impliquées le cas échéant.
2. Anonymat des sujets participant à l’étude : le protocole doit préciser que l’identité et la participation des sujets à l’expérimentation, demeureront strictement confidentielles conformément à la réglementation générale européenne sur la protection des données du 27 avril 2016 (en application depuis le 25 mai 2018), à la loi belge du 30 juillet 2018 relative à la protection de la vie privée à l’égard des traitements de données à caractère personnel ainsi qu’à la loi du 22 août 2002 [[4]](#endnote-4)relative aux droits du patient. Les données à caractère personnel seront codées. Les sujets ne seront pas identifiés par leur nom, ni d’aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l’expérimentation.
3. Mentionner que le projet sera soumis à un Comité d’Ethique indépendant et préciser le nom du comité d’éthique principal belge pour cette étude.

4) Autorités réglementaires : préciser que le projet sera soumis à l’AFMPS (en cas de protocole médicamenteux ou d’étude portant sur un dispositif médical).

**Traitement des données et tenue des dossiers**

1. Cahiers d’observations : décrire de quelle façon seront recueillies les données.
2. Décrire les modalités d’archivage des données (N.B. : selon la loi belge : données à conserver pendant 20 ans minimum après l’arrêt de l’étude : AR du 18 Mai 2006 [[5]](#endnote-5)article 24).

**Financement et assurance**

Financement et assurance : si ces questions ne sont pas traitées dans une entente distincte.

Indiquer les coordonnées de l’assureur et joindre une copie du certificat d’assurance couvrant la responsabilité même sans faute (art. 29 loi belge du 7 mai 2004).

**Règles en matière de publication**

Règles en matière de publication : si cette question n'est pas traitée dans une entente distincte.

* 1. Enregistrement de l’étude sur <http://clinicaltrials.gov/>
  2. Sous quelle forme se fera la publication finale : rapport officiel, article scientifique ?
  3. Qui rédigera le rapport de fin d’étude

**Références**

**Annexes**

1. Les pré-requis
2. La notice d’information destinée au patient et le formulaire de recueil du consentement de participation
3. Le cahier de recueil des données
4. Méthodes de dosages (si nécessaire)
5. « Flow Chart »
6. Echelle de cotation de la gravité des événements indésirables
7. “SAE Form”

+ Tout autre document administratif nécessaire au bon déroulement de la recherche.

*SAE FORM*

|  |  |
| --- | --- |
| **SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT** | **SUSAR** (Suspect Unexpected Serious Adverse Reaction):  **⁯ YES ⁯NO** |
| PROTOCOL NAME: | |
| ETHICS COMMITTEE REFERENCE NUMBER: | EUDRACT / SITE N° / PATIENT N°  …. - …… - .. / … / …. |

**I. REACTION INFORMATION**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. PATIENT INITIALS | 1a. COUNTRY | 2. DATE OF BIRTH | | | 2a. AGE | 3. SEX | 4-6 REACTION ONSET | | | 9-12 CHECK ALL APPROPRIATE |
| (first, last) |  | Day | Month | Year | Years |  | Day | Month | Year | TO ADVERSE REACTION |
| 7 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data) | | | | | | | | | | PATIENT DIED  INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION  INVOLVED PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY  LIFE THREATENING  CONGENITAL ANOMALY  OTHER MEDICALLY IMPORTANT CONDITION |
| 8 MedDRA : SYSTEM ORGAN CLASS  LOWEST LEVEL TERM | | | | | | | | | |
| 14: OUTCOME: DAY/MONTH/YEAR: …. / …. / ….  RESOLVED: RESOLVED WITH SEQUELAE  ONGOING:  UNKNOWN: FATAL (+date of death): | | | | | | | | | |

**II. SUSPECT DRUG(S) / DEVICE(S) INFORMATION**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 15. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)/ DEVICE(S) | | 22. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG / REMOVING DEVICE?  YES NO NA |
| 16. CAUSALITY: CERTAIN: PROBABLE: POSSIBLE:  UNLIKELY: CONDITIONAL: UNASSESSABLE: | |
| 17. DAILY DOSE(S) | 18. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION | 23. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?  YES NO NA |
| 19. INDICATION(S) FOR USE | |
| 20. THERAPY DATES (from/to) | 21. THERAPY DURATION | |

**III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY**

|  |
| --- |
| 24. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction) |
| 25. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnoses, allergies, pregnancy with last menstrual period, etc.) |

**IV. INVESTIGATOR INFORMATION**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 26a. NAME OF REPORTER | | 28-28a. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR |
| 26b. MFR CONTROL NO. | 26c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER |
| 26d. REPORT SOURCE STUDY LITERATURE HEALTH PROFESSIONAL  REGULATORY AUTHORITY OTHER | SPONSOR USE: REPORT NO. |
| DATE OF THIS REPORT | 27a. REPORT TYPE INITIAL FOLLOW-UP | INVESTIGATOR / REPORTER SIGNATURE |

**ENGLISH VERSION**

**CONTENT OF A CLINICAL TRIAL PROTOCOL : réf : GCP 6 R2**

**Definition: A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations and organisation of a trial. The term protocol refers to the protocol, successive versions of the protocol and protocol amendments (Art 2, 22° Belgian Law 7 May 2004 on the human experiment).**

**Items to be found in the research protocol written by the sponsor of the experiment: ref : GCP 6 R2**

**These items will be adapted according to the status of medicinal (clinical trial) or non- medicinal experiment. The protocol will be preferably written in English to facilitate further publication.**

**Cover page :**

1. Title of the experiment
2. Development phase (medicinal clinical trial)
3. Protocol identification number
4. Eudract number (medicinal clinical trial)
5. Protocol date
6. Version n° - Dates and identification of the amendments
7. Sponsor identification & contact information (institution)
8. Sponsor’s medical expert identification & contact information
9. Coordinating investigator identification & contact information

**Signature page**

Investigators’ identification and contact information (or list in appendix).

Central lab and/or other medical/technical departments’ identification and contact information.

Confidentiality agreement. (021-AAHRPP-FORM-031): It will be signed by the principal investigator at the reception of the protocol. (019-AAHRPP-SOP-019, 020-AAHRPP-SOP-020).

Investigator declaration that the trial will be performed according to the protocol, Good Clinical Practices and the applicable regulatory requirements.

**Table of contents**

**Abbreviation list**

**Synopsis (+/-one page)**

1. Title of the experiment
2. Sponsor
3. Principal investigator
4. Participating centers
5. Study plan
6. Type of study and methodology
7. Objective
8. Background
9. Endpoints
10. Number of patients
11. Inclusion criteria
12. Exclusion criteria
13. Treatment plan
14. Statistical evaluation

**« Flow Chart »**

**Background and rationale for the experiment**

1. Summary of the known and potential risks and benefits, if any, to human subjects.
2. Description of the population to be studied.
3. References to literature and data that are relevant to the trial, and that provide background for the trial.

**Additional background and rationale to justify the medicinal clinical trial**

1. Name and description of the investigational product(s).
2. A summary of the findings from non-clinical studies that potentially have clinical significance and from the relevant clinical trials.
3. Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage regimen, and treatment period(s).

**Experiment Objectives and Purpose**

1. Primary endpoint
2. Secondary endpoints
3. Efficacy criteria and tested hypothesis

**Experiment design**

* + 1. A specific statement of the primary endpoints and the secondary endpoints, if any, to be measured during the experiment.
    2. A description of the type/design of experiment or medicinal clinical trial to be conducted (e.g. double-blind, placebo-controlled, parallel design) and a schematic diagram of trial design, procedures and stages.
    3. A description of the measures taken to minimize/avoid bias, including:
  1. Randomization.
  2. Blinding.

1. A description of the trial treatment(s) and the dosage and dosage regimen of the investigational product(s). Also include a description of the dosage form, packaging, and labeling of the investigational product(s).
2. The expected recruitment duration
3. The expected duration of subject participation, and a description of the sequence and duration of all experiment periods, including follow-up, if any.
4. A description of the “stopping rules” or “discontinuation criteria” for individual subjects, parts of experiment and entire experiment.
5. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits. (Helsinki Declaration 2008 art 14).
6. The identification of any data to be recorded directly or indirectly on the CRFs.

**Selection and Withdrawal of Subjects**

* + 1. Subject inclusion criteria (including the type of vulnerable population involved)
    2. Subject exclusion criteria.

*Remark*: *specific exclusion criterion for phase 1 studies*: the Belgian law of May 7, 2004 on human experiment ensures special protections for participants enrolled in phase I trials by requiring that individuals **cannot simultaneously participate in more than one phase 1.** Therefore:

* The protocol must specify that the investigators will check whether the enrolled individual already participates in another phase I trial ;
* The protocol must determine an **exclusion period** in which the participant cannot participate in another phase I trial. The length of period differs according to the nature of the research.

1. Recruitment modalities
2. Subject withdrawal criteria (i.e. terminating investigational product treatment/trial treatment) and procedures specifying:
   1. When and how to withdraw subjects from the trial/ investigational product treatment.
   2. The type and timing of the data to be collected for withdrawn subjects.
   3. The follow-up for subjects withdrawn from investigational product treatment/trial treatment.

**Trial medicinal product administered**

1. The treatment(s) to be administered, including the name(s) of all the product(s), the dose(s), the dosing schedule(s), the route/mode(s) of administration, and the treatment period(s), including the follow-up period(s) for subjects for each investigational product treatment/trial treatment group/arm of the trial.
2. The methods for drug accountability including placebo and comparative drugs.
3. The methods for study drug preparation and preservation
4. Medication(s)/treatment(s) permitted (including rescue medication) and not permitted before and/or during the trial.
5. Procedures for monitoring the subject compliance.
6. Flow chart of the trial

**Assessment of Efficacy**

* + 1. Specification of the efficacy parameters.
    2. The methods and timing for assessing, recording, and analyzing safety parameters.
    3. Conditions for sampling and treatment of the biological fluids (centrifugation, freezing)
    4. Labelling, transport and storage
    5. Dosages methods

**Assessment of Safety**

1. Specification of safety parameters.
2. The methods and timing for assessing, recording, and analyzing safety parameters.
3. Procedures for eliciting reports of and for recording and reporting adverse event and intercurrent illnesses, deviation and protocol violation as well as unexpected problems.

Define an AE = adverse event and a SAE = serious adverse event and specify the recording deadlines, the definitions, the contact information.

Define a SUSAR = Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction and specify the modalities and the emergency contact information. (*Cfr 087-AAHRPP-SOP-035)*

Describe the unblinding procedure (if applicable).

Example of paragraph :

***DEFINITION AND REPORTING OF AN ADVERSE EVENT (AE)***

*An adverse event is 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.*

*Adverse events (serious and non-serious) should be recorded on the CRF from the time the patient has taken at least one dose of trial treatment through* ***last patient visit.***

*For all adverse events, sufficient information should be obtained by the investigator to determine the causality, the severityand the seriousness of the adverse event.*

*For adverse events with a causal relationship to the investigational product, follow-up by the investigator is required until the event or its sequelae resolve or stabilize at a level acceptable to the investigator, and the study coordinator concurs with that assessment.*

***DEFINITION AND REPORTING OF A SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE)***

*A serious adverse event or serious adverse drug reaction is any untoward medical occurrence at any dose that:*

* *Results in death;*
* *Is life-threatening (immediate risk of death);*
* *Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;*
* *Results in persistent or significant disability/incapacity;*
* *Results in congenital anomaly/birth defect.*

*Serious adverse events require immediate (within 24 hours) notification to beginning from the time that the patients provides informed consent, which is obtained prior to the patient’s participation in the clinical trial, i.e., prior to undergoing any trial-related procedure and/or receiving investigational product, through and including 28 calendar days after the last administration of the investigational product.*

*In the rare event that the investigator does not become aware of the occurrence of a serious adverse event immediately (eg, if an outpatient trial patient initially seeks treatment elsewhere), the investigator is to report the event within 24 hours after learning of it and document the time of his/her first awareness of the adverse event.*

*For reported death of a subject, whatever the cause could be, the investigator shall supply simultaneously the sponsor and the Ethics Committee with any additional information requested.*

*Standard CIOMS forms will be used to report SAEs to the sponsor.*

***SUSARS: DEFINITION AND REPORTING:***

*For the purpose of regulatory reporting, SPONSOR will determine the expectedness of events suspected of being related to study drug based on the SmPC. Sponsor will report in an expedited manner to Regulatory Authorities and Ethics Committees concerned, suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) in accordance with Directive 2001/20/EC and the Detailed Guidance on collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical studies on investigational products for human use (Eudralex Volume 10/CT3) and also in accordance with country-specific requirements. Sponsor shall notify the Investigator of any AE associated with the use of study drug in this study that is both serious and unexpected (ie, SUSAR); The Investigator must notify his/her Ethics Committee promptly of these new serious and unexpected AE(s) or significant risks to subjects.*

If relevant, add the CTC (Common Terminology Criteria) adverse vent toxicity scale.

Define minor, serious and continuous deviation as well as unexpected problems).

1. The type and duration of the follow-up of subjects after adverse events.

***Example of paragraph :***

***UNBLINDING PROCEDURE:***

*In this double blind trial, the investigator assesses seriousness, causality and expectedness as if the patient was receiving the study medication.*

*As regards to the sponsor, if the event is considered as a SUSAR the blind will be broken only for that specific subject.*

*Only those events occurring among patients on active drugs will be considered to be SUSARs requiring reporting to the regulatory authority and ethics committee.*

*The investigator must notify the sponsor of each unblinding performed.*

1. Development Safety Update Report

***Example of paragraph :***

***DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT (DSUR):***

*The sponsor writes a DSUR annually. The sponsor sends the report about the safety of the trial medication to the leading ethics committee and the regulatory authority.*

*The key date is the date of the first authorization of the clinical trial by the regulatory authority. All data obtained up to this date (each year) will be included in the DSUR. Beginning with the key date, there is a time-limit of 60 days for the preparation and submission of the DSUR.*

**Statistics**

* + 1. A description of the statistical methods to be employed, including timing of any planned interim analysis.
    2. The number of subjects planned to be enrolled. In multicenter experiments, the numbers of enrolled subjects projected for each trial site should be specified in the clinical trial agreement or in the protocol. Specify the reason for the choice of the sample size, including reflections on (or calculations of) the power of the experiment and clinical justification.
    3. Whether and how subjects are to be replaced.
    4. Maintenance of trial treatment randomization codes and procedures for breaking codes.
    5. The level of significance to be used.
    6. Criteria for the termination of the experiment.
    7. Procedures for reporting any deviation(s) from the original statistical plan (any deviation(s) from the original statistical plan should be described and justified in protocol and/or in the final report, as appropriate).
    8. The selection of subjects to be included in the analysis (e.g. all randomized subjects, all dosed subjects, all eligible subjects, valuable subjects).
    9. Procedure for accounting for missing, unused, and spurious data.

**Direct Access to Source Data/Documents.**

The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data/documents.

***Example of paragraph :***

*The sponsor should ensure that it is specified in the protocol or other written agreement that the investigator(s)/institution(s) will permit trial-related monitoring, audits, IRB/IEC review, and regulatory inspection(s), providing direct access to source data/documents.*

**Quality Control and Quality Assurance**

Respect of the « Standard Operating Procedures »: written description of the steps to be followed by the study team to work adequately according to the protocol (investigators, pharmacists, biologists, study coordinators...).

***Example of paragraph :***

*Respect of the « Standard Operating Procedures »: the study team will respect the CUSL quality system for clinical research based on the legal requirements.*

**Safety Board/Data Review Board**

Either the sponsor wants to test toxicity or the efficacy and establish a response rate (e.g. pertinent data such as pathological response, clinical response, toxicity are reviewed after inclusion of x % patients and the trial is stopped if the goal is not reached) or he wants to have a first overview of the data to be able to amend the protocol.

*(cfr 103-AAHRPP-SOP-039).*

The members of such a committee must be independent (the investigator don’t take part to the committee). This point is also required by clinicaltrials.gov.

**Ethics and regulatory aspects**

1. Procedure to inform the patient, to obtain the informed consent and to protect the concerned vulnerable population if needed.

***Example of paragraph :***

*Procedure to inform the patient, to obtain the informed consent.*

*The informed consent form will be agreed to by the the IRB/IEC and will be in compliance with ICH GCP, local regulatory requirements, and legal requirements.*

*The investigator will ensure that each trial subject, or his/her legally acceptable representative, is fully informed about the nature and objectives of the trial and possible risks associated with participation. The investigator will obtain written informed consent from each subject or the subject's legally acceptable representative before any study-specific activity is performed. The informed consent form used in this trial, and any changes made during the course of the trial, will be prospectively approved by the IRB/IEC before use. The Principal Investigator will retain the original of each subject's signed consent form.*

1. Anonymity of the participants: the protocol specifies that the identity of the participant will remain kept confidential according to the General Data Protection Regulation of 27 April 2016 (in application on 25 May 2018), to the Belgian law of 30 July 2018 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and the Belgian patient’s right law (22 August 2002). Personal data will be coded. Subjects will not be identified by name or in any other recognizable way in any of the records, results or publications related to the experiment.

***Example of paragraph :***

*Anonymity of the participants: the identity of the participant will remain kept confidential according to the General Data Protection Regulation of 27 April 2016 (in application on 25 May 2018), to the Belgian law of 30 July 2018 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and the Belgian patient’s right law (22 August 2002). Personal data will be coded.* *Subjects will not be identified by name or in any other recognizable way in any of the records, results or publications related to the experiment.*

1. Specify that the protocol will be submitted to an Ethics Committee and specify the name of the Belgian Ethics Committee providing the single opinion.

***Example of paragraph :***

*The protocol of this monocentric study will be submitted to an Ethics Committee providing the single opinion for Belgium: Comité d’Ethique Hospitalo-facultaire Saint-Luc UCL. It is the responsibility of the investigator to obtain prospective approval of the trial protocol, protocol amendment, informed consent forms, and other relevant documents, eg, advertisements, if applicable, from the Ethics Committee. All correspondence with the Ethics Committee will be retained in the Investigator File. The only circumstance in which an amendment may be initiated prior to Ethics Committee approval is where the change is necessary to eliminate apparent immediate hazards to the subjects.*

1. Regulatory authorities: in case of medicinal trial of devices, specify that the protocol will be submitted to the federal agency (AFMPS- FAHMP).

***Example of paragraph :***

*Regulatory authorities: the protocol will be submitted to the federal agency (AFMPS/FAHMP) simultaneously to the Ethics Committee.*

**Data Handling and Record Keeping**

1. Case Report Form: describe how the data will be collected.
2. Describe the record keeping requirements (data to be kept at least 20 years after the trial termination according to the Belgian legislation: RD 18 May 2006 art.24)

**Financing and Insurance**

Financing and insurance if not addressed in a separate agreement.

Indicate the address of the insurance company and add the no-fault liability certificate. (art. 29 Belgian Law 7 May 2004).

*The experimentation is covered under the Belgian Law of May 7, 2004 by a no-fault insurance (type of coverage: liability insurance).*

*Policy holder:*

*Cliniques Universitaires Saint-Luc*

*Avenue Hippocrate, 10*

*1200 Brussels*

*Issuer of the certificate of insurance:*

*Amlin Corporate Insurance, S.A.*

*Boulevard du Roi Albert II, 9*

*1210 Brussels*

**Publication Policy**

Publication policy, if not addressed in a separate agreement

* Trial registered on <http://clinicaltrials.gov/>
* Form of the final publication: official report, scientific article?
* Authorship of the final report

**References**

**Appendix**

1. pre-requisite
2. patient information and informed consent form
3. CRF
4. Dosages methods (if necessary)
5. Flow Chart
6. CTC toxicity scale
7. SAE Form

+ Any other trial related necessary document.

*SAE FORM*

|  |  |
| --- | --- |
| **SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT** | **SUSAR** (Suspect Unexpected Serious Adverse Reaction):  **⁯ YES ⁯NO** |
| PROTOCOL NAME: | |
| ETHICS COMMITTEE REFERENCE NUMBER: | EUDRACT / SITE N° / PATIENT N°  …. - …… - .. / … / …. |

**I. REACTION INFORMATION**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. PATIENT INITIALS | 1a. COUNTRY | 2. DATE OF BIRTH | | | 2a. AGE | 3. SEX | 4-6 REACTION ONSET | | | 9-12 CHECK ALL APPROPRIATE |
| (first, last) |  | Day | Month | Year | Years |  | Day | Month | Year | TO ADVERSE REACTION |
| 7 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data) | | | | | | | | | | PATIENT DIED  INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION  INVOLVED PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY  LIFE THREATENING  CONGENITAL ANOMALY  OTHER MEDICALLY IMPORTANT CONDITION |
| 8 MedDRA : SYSTEM ORGAN CLASS  LOWEST LEVEL TERM | | | | | | | | | |
| 14: OUTCOME: DAY/MONTH/YEAR: …. / …. / ….  RESOLVED: RESOLVED WITH SEQUELAE  ONGOING:  UNKNOWN: FATAL (+date of death): | | | | | | | | | |

**II. SUSPECT DRUG(S) / DEVICE(S) INFORMATION**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 15. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)/ DEVICE(S) | | 22. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG / REMOVING DEVICE?  YES NO NA |
| 16. CAUSALITY: CERTAIN: PROBABLE:  POSSIBLE:  UNLIKELY: CONDITIONAL: UNASSESSABLE: | |
| 17. DAILY DOSE(S) | 18. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION | 23. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?  YES NO NA |
| 19. INDICATION(S) FOR USE | |
| 20. THERAPY DATES (from/to) | 21. THERAPY DURATION | |

**III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY**

|  |
| --- |
| 24. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction) |
| 25. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnoses, allergies, pregnancy with last menstrual period, etc.) |

**IV. INVESTIGATOR INFORMATION**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 26a. NAME OF REPORTER | | 28-28a. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR |
| 26b. MFR CONTROL NO. | 26c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER |
| 26d. REPORT SOURCE STUDY LITERATURE HEALTH PROFESSIONAL REGULATORY AUTHORITY OTHER | SPONSOR USE: REPORT NO. |
| DATE OF THIS REPORT | 27a. REPORT TYPE INITIAL FOLLOW-UP | INVESTIGATOR / REPORTER SIGNATURE |

1. [Loi du 7 Mai 2004](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table_name=loi) [↑](#endnote-ref-1)
2. [Good Clinical Practice](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf) (GCP) [↑](#endnote-ref-2)
3. [Déclaration d’Helsinki](https://www.saintluc.be/recherche/documents-information-cehf/declaration-helsinki-1964-2015-08-20.pdf) [↑](#endnote-ref-3)
4. [Loi du 22 Août 2002](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2002082245) [↑](#endnote-ref-4)
5. [Arrêté Royal du 18 Mai 2006](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2006051831&table_name=loi)  [↑](#endnote-ref-5)