

47

N° de référence : [N° de référence]

Version PaCo : 0.1

Date d'application : [Date d'application]

Table des matières

| | |
|---|----|
| 1. Objet de la procédure | 2 |
| 2. Domaine d'application | 3 |
| 3. Responsabilités et autorité..... | 4 |
| 3.1. Autorités..... | 4 |
| 3.2. Responsabilités du PROMOTEUR | 4 |
| 3.3. Responsabilités de l'INVESTIGATEUR..... | 5 |
| 4. Motifs de révision de la procédure | 5 |
| 5. Description de la procédure | 6 |
| 5.1. Soumission..... | 6 |
| 5.1.1. Types de soumission et de suivi de sécurité pour une investigation clinique portant sur un dispositif médical..... | 8 |
| 5.2. Suivi de sécurité..... | 13 |
| 5.2.1. Déclarations à l'AFMPS..... | 13 |
| 5.2.1. Déclarations aux CE indépendants..... | 15 |
| 5.3. Fin d'investigation clinique, arrêt temporaire ou fin anticipée..... | 16 |
| 5.3.1. Fin de l'investigation clinique | 16 |
| 5.3.2. Arrêt temporaire ou arrêt anticipé..... | 16 |
| 5.3.3. Rapport d'investigation clinique..... | 16 |
| 6. Annexe 1..... | 17 |
| 7. Distribution..... | 18 |
| 8. Références..... | 18 |

1. OBJET DE LA PROCÉDURE

La procédure décrit les étapes réglementaires d'une investigation clinique portant sur un dispositif médical dont le promoteur sont les Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), depuis la préparation du projet jusqu'à la notification de fin de celui-ci.

Cette procédure décrit également les responsabilités et les règles à suivre en matière de rapport de sécurité.

Un dispositif médical est défini comme tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Sont également réputés être des dispositifs médicaux :

- les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci
- les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs médicaux
- les accessoires de dispositif médical
- les produits sans but médical prévu :
 - Lentilles de contact ou autres articles destinés à être introduits dans ou sur l'œil.
 - Produits destinés à être introduits totalement ou partiellement dans le corps humain par des moyens chirurgicaux invasifs dans le but de modifier l'anatomie ou de fixer des parties du corps, à l'exception des produits de tatouage et des piercings.
 - Substances, combinaisons de substances ou articles destinés à être utilisés pour le remplissage du visage ou d'autres parties du derme ou des muqueuses par injection sous-cutanée, sous-muqueuse ou intradermique ou autre introduction, à l'exception de ceux destinés au tatouage.
 - Equipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire le tissu adipeux, tels que les équipements pour la liposuction, la lipolyse ou la lipoplastie.
 - Équipements émettant des rayonnements électromagnétiques de haute intensité (par exemple, infrarouges, lumière visible et ultraviolets) destinés à être utilisés sur le corps humain, y compris les sources cohérentes et non cohérentes, monochromatiques et à large spectre, tels que les lasers et les équipements à lumière pulsée intense, pour le resurfaçage de la peau, le tatouage ou l'épilation ou tout autre traitement de la peau.
 - Equipements destinés à la stimulation cérébrale qui appliquent des courants électriques ou des champs magnétiques ou électromagnétiques qui pénètrent dans le crâne pour modifier l'activité neuronale du cerveau.
- un dispositif en phase de développement, par exemple un prototype, testé sur des sujets afin de valider certaines parties du dispositif. Même si le prototype ne remplit pas encore l'objectif médical prévu, le produit peut être considéré comme un dispositif médical car il s'agit de l'objectif potentiel.

Remarque :

Les produits développés uniquement pour démontrer un principe de fonctionnement à des fins académiques, sans avoir pour objectif de transformer le produit en un dispositif médical ne sont pas qualifiés de dispositif médical".

Si le dispositif envisagé ne correspond pas à cette définition, il ne fait pas l'objet de cette procédure et ne doit donc pas être soumis à l'AFMPS. Toute investigation clinique le concernant doit cependant être soumise au CEHF selon la loi belge de 2004¹.

Il existe différents types de dispositifs médicaux qui déterminent le type de soumission à effectuer :

- **dispositif avec marquage CE ou label CE** : un marquage par lequel un fabricant indique qu'un dispositif est conforme aux exigences applicables définies dans le règlement et dans d'autres législations d'harmonisation de l'Union Européenne applicables prévoyant son apposition.
- **dispositif sur mesure** : tout dispositif fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié indiquant, sous la responsabilité de ce dernier, les caractéristiques de conception spécifiques et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé et exclusivement en réponse aux besoins et à l'état de santé de ce patient.
- **dispositif « maison »** : dispositif médical fabriqué ou modifié en interne par les établissements de santé pour répondre, à une échelle non industrielle, aux besoins spécifiques de groupes de patients cibles auxquels ne peut répondre, au niveau de performance approprié, un dispositif équivalent disponible sur le marché.
- **PMCF**: Post-market clinical follow-up investigation : investigation clinique post-commercialisation, initiée par le fabricant (promoteur), menée pour évaluer plus avant un dispositif médical marqué CE dans le cadre de son utilisation prévue, afin de collecter de manière proactive des données cliniques qui confirmeraient la sécurité et/ou les performances.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Membre du personnel des professions de santé des Cliniques universitaires Saint-Luc agissant comme promoteur non-commercial de l'investigation clinique au nom des CUSL, ci-après désigné comme « le promoteur ».

Médecin des Cliniques universitaires Saint-Luc agissant comme investigateur principal de l'essai clinique médicamenteux, ci-après désigné comme « l'investigateur ».

Guichet central académique des Cliniques universitaires Saint-Luc apportant le support administratif aux soumissions initiales.

¹ Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

3. RESPONSABILITÉS ET AUTORITÉ

3.1. Autorités

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS / FAMHP).
Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire (CEHF) et/ou indépendant (CE).

3.2. Responsabilités du PROMOTEUR

Les responsabilités du promoteur comportent :

- l'écriture du protocole d'investigation clinique et des documents d'informations et de consentement des participants
- l'évaluation et la description des impacts financiers de l'investigation sur les ressources institutionnelles
- la préparation du dossier de soumission initiale ainsi que lors des amendements substantiels
- la soumission initiale de l'investigation clinique ainsi que la soumission des amendements substantiels
- la conduite de l'investigation clinique conformément au protocole d'investigation clinique qui a été approuvé
- l'information des investigateurs concernant les modalités de transmission des événements indésirables. Celles-ci sont également décrites dans le protocole
- l'enregistrement et la notification aux sites d'investigation des événements indésirables et défauts de dispositifs
- l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque de l'investigation qui tient compte de l'ensemble des caractéristiques de l'investigation clinique
- le suivi des SAE récoltés au niveau des centres, ainsi que la clôture de ceux-ci
- l'information des investigateurs de tout élément nouveau pouvant influencer la sécurité des participants durant ou après la fin de l'étude
- la procédure pour les situations d'urgence qui permet l'identification immédiate et, si nécessaire, le rappel immédiat des dispositifs utilisés dans le cadre de l'investigation
- le contrôle des données relatives à l'investigation clinique transmises par les investigateurs
- la transmission d'un résumé des résultats de l'investigation clinique qui soit aisément compréhensible par l'utilisateur auquel le dispositif est destiné en même temps que le rapport final sur l'investigation clinique.

Si le promoteur d'une investigation clinique est les Cliniques universitaires Saint-Luc, c'est le médecin responsable (principal investigateur) qui est le responsable de l'étude. Celui-ci gère l'investigation clinique pour l'institution dont il est employé.

Dans ce cas, la soumission initiale de l'investigation clinique sera réalisée par le Guichet central académique des CUSL.

La soumission d'amendements substantiels reste à charge du promoteur.

3.3. Responsabilités de l'INVESTIGATEUR

Les responsabilités de l'investigateur comportent :

- la conduite de l'investigation clinique conformément au protocole d'investigation clinique qui a été approuvé
- l'information des participants et l'obtention de leur consentement
- la collecte, le traitement, l'enregistrement, la gestion et la transmission au promoteur des données relatives à l'investigation clinique dans le respect de la confidentialité des informations et des données à caractère personnel relatives aux participants
- la possibilité pour le promoteur et/ou les autorités compétentes de contrôler les données relatives à l'investigation clinique
- la présentation au promoteur de rapports sur les événements indésirables
- la présentation au promoteur de rapports sur certains événements indésirables bénins et/ou résultats d'analyses anormaux
- l'information des participants de tout élément nouveau en matière de sécurité apparu pendant ou après la fin de l'investigation clinique

4. MOTIFS DE RÉVISION DE LA PROCÉDURE

Guidelines AFMPS version 5.0 :

- précisent les conditions de notifications des modifications non substantielles
- modifient le délai correspondant à T0 dans le cas d'un avis séparé AFMPS / CEHF

5. DESCRIPTION DE LA PROCÉDURE

Pour toute nouvelle investigation clinique avec dispositif médical promoteur CUSL, le médecin responsable de l'étude doit compléter le document AAHRPP-FORM-006 IMP-DEVICE CUSL AVIS DIR MED qui sera soumis à la direction médicale pour validation afin d'évaluer la capacité du médecin à assumer la responsabilité réglementaire et logistique de son projet en tant que promoteur.

5.1. Soumission

Les soumissions à l'AFMPS se font via le portail CESP² en attendant la mise en service du portail Eudamed³.

Pour obtenir les accès CESP :

- Suivez la formation CESP sur PODiCampus⁴
- Lorsque vous avez obtenu le certificat de formation, contactez le Guichet académique guichetacademique-saintluc@uclouvain.be pour obtenir les accès CESP

Lors de la soumission initiale, un numéro EudraCT⁵ (en attendant la mise à disposition d'Eudamed) unique sera attribué au dossier par l'AFMPS et sera utilisé lors de toute communication ultérieure concernant l'investigation clinique.

La procédure de soumission à l'AFMPS est la même que l'investigation clinique soit monocentrique ou multicentrique.

Dans le cas d'une investigation clinique multicentrique où une soumission au comité d'éthique local est requise, un comité d'éthique principal doit être désigné et la soumission doit se faire à tous les comités d'éthiques locaux en même temps (application loi 7 mai 2004).

Dans le cas d'une investigation clinique multinationale, le promoteur introduit une demande d'autorisation via système électronique auprès de tous les Etats membres dans lesquels cette investigation clinique doit être conduite. Le numéro d'identification de l'investigation délivré par le portail de soumission est un numéro unique valable dans l'ensemble de l'Union Européenne.

Les étapes de soumission initiale décrites dans cette procédure sont réalisées en complément à la procédure⁶ de soumission via le guichet académique pour les aspects contrats et finances.

L'étude pourra démarrer dès réception d'un avis positif des autorités compétentes, du/des comités d'éthiques désignés ainsi que de l'accord du CTC pour la partie contrats et/ou conventions internes.

Pour les investigations cliniques non commerciales, aucun frais de soumission (fee) ne sera dû.

Les modifications substantielles (amendements) doivent être notifiées selon le type de dispositif, en suivant le même type de soumission que lors de la soumission initiale. Les étapes de soumission substantielles sont décrites ci-dessous, pour chaque type de soumission.

Les modifications non substantielles doivent être notifiées soit lors de la soumission de modifications substantielles suivante, soit comme une soumission substantielle si aucune modification

² CESP : Common European Submission Portal

³ Eudamed : European database on medical devices : portail web sécurisé pour l'échange d'informations entre les autorités compétentes nationales et la Commission européenne.

⁴ AAHRPP-SOP-061 – [Procédure accès formations podcastées \(PODiCampus\)](#)

⁵ EudraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

⁶ AAHRPP-SOP-104 – Procédure soumission protocole de recherche

substantielle n'a eu lieu ou n'est prévue dans un délai d'un an. Les modifications non substantielles qui n'auront pas été notifiées à la fin de l'investigation clinique devront être notifiées en même temps que la notification de fin d'investigation (lettre d'accompagnement et documents modifiés dans une version propre et avec les changements identifiés).

Le schéma ci-dessous va vous permettre de déterminer le type de soumission à réaliser en fonction du type de dispositif utilisé dans l'investigation clinique.

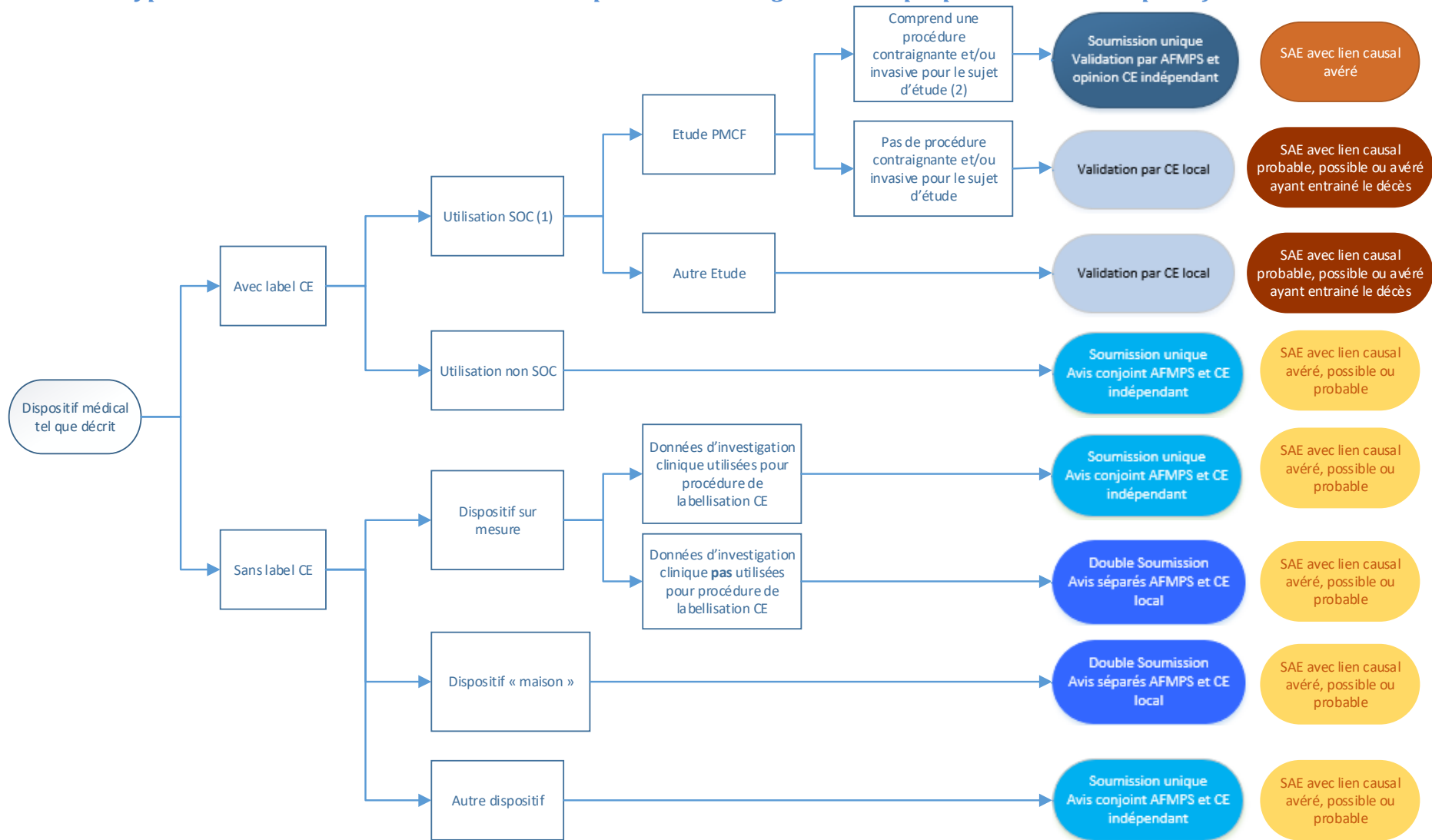
Cliquez sur le type de soumission défini pour en connaître les étapes.

Ce schéma vous indique également les type de SAE à déclarer en fonction du type d'investigation.

Reportez-vous au chapitre « Suivi de sécurité » pour en connaître les détails.

La checklist reprenant les documents à inclure dans les dossiers de soumission est le document AAHRPP-DSQ-008.

5.1.1. Types de soumission et de suivi de sécurité pour une investigation clinique portant sur un dispositif médical



- (1) Utilisation SOC (Standard Of care) : Si l'utilisation prévue dans le cadre de l'investigation clinique correspond à la finalité prévue, le dispositif est considéré comme étant utilisé "dans le cadre", ce qui signifie que le dispositif médical étudié sera utilisé comme il le serait en dehors de l'investigation clinique, y compris en ce qui concerne les procédures liées à son utilisation.
- (2) Procédure contraignante et/ou invasive : procédure susceptible de causer de la douleur, de l'inconfort, de la peur, des perturbations de la vie et des activités personnelles ou d'autres expériences désagréables. Voir liste non-exhaustive en Annexe 1 en fin de ce document.

5.1.1.1 Soumission unique – Validation par AFMPS et opinion CE indépendant

→ *Dispositif médical avec label CE, investigation PMCF comprenant une procédure contraignante et/ou invasive*

Soumission initiale (par le guichet)

- Le dossier complet doit être **soumis** à l'AFMPS via le CESP **au moins 30 jours avant le début** de l'investigation clinique.
- L'AFMPS valide le dossier et **notifie** au promoteur **dans les 5 jours de sa réception**.
- S'il est complet, le dossier est expédié à un CE indépendant (accrédité suite à la loi du 07/05/2017) par le CT-Collège⁷.
- Le CE évalue le dossier et **l'avis final unique** est communiqué dans les **30 jours calendaires suivant la date de réception**.

La procédure ne permet pas de poser des questions concernant la validation. Si d'importants documents sont manquants (par exemple le plan PMCF), l'investigation clinique est automatiquement refusée.

Dans le cas d'une investigation multicentrique, le CE désigné par le CT collègue donne un avis pour tous les centres participants. La soumission est unique pour tous les sites concernés.

Soumission d'amendement substantiel (par le promoteur)

- Le dossier complet doit être soumis à l'AFMPS via le CESP.
- L'AFMPS valide le dossier et **notifie** au promoteur dans les **5 jours suivant sa réception**.
- **L'avis final** est communiqué dans un délai de **38 jours calendaires à compter de la date de réception**.

La procédure ne permet pas de poser des questions de validation. Si d'importants documents sont manquants, l'amendement est refusé.

⁷ CT-Collège : organe indépendant qui coordonne le travail des Comités d'éthique et est responsable de leur assurance qualité. Il fait également office de point de contact unique entre les Comités d'éthique et l'AFMPS (voir site web de l'AFMPS).

5.1.1.2 Validation par CE local

- ➔ *Dispositif médical avec label CE, investigation PMCF ne comprenant pas de procédure contraignante et/ou invasive*
- ➔ *Dispositif médical avec label CE, utilisation SOC non PMCF*

Soumission initiale (par le guichet)

Le dossier doit uniquement être soumis directement au CEHF selon la procédure de soumission AAHRPP-SOP-104.

Le CEHF évalue le dossier et l'**avis final** est communiqué :

- **dans les 28 jours calendaires suivant la date de réception** pour les investigations PMCF sans procédure contraignante et/ou invasive (loi 07 mai 2004)
- **dans les 45 jours calendaires suivant la date de réception** pour les dispositifs médicaux avec label CE, utilisation SOC non PMCF (A.R. 18 mai 2021)

Pour les études multicentriques, un comité d'éthique principal doit être désigné et la soumission doit se faire à tous les comités d'éthiques locaux en même temps (loi du 07 mai 2004).

Soumission d'amendement substantiel (par le promoteur)

Le dossier doit être soumis directement au CEHF.

Le CEHF évalue le dossier et l'**avis final** est communiqué **dans les 28 jours calendaires suivant la date de réception**.

5.1.1.3 Soumission unique – Avis conjoint AFMPS et CE indépendant

- ➔ *Dispositif médical avec label CE, utilisation non SOC*
- ➔ *Dispositif médical sur mesure sans label CE et dont les données de l'investigation seront utilisées dans le processus de labellisation*
- ➔ *Dispositif sans label CE autre que sur mesure ou « maison »*

Soumission initiale (par le guichet)

- Le dossier complet doit être soumis à l'AFMPS via le CESP.
- L'AFMPS valide le dossier et **notifie** au promoteur **dans les 10 jours suivant la réception de la demande**.
- Si elle est complète, une **lettre d'accusé de réception** (AoR) est envoyée, notifiant le **T0** officiel et incluant le calendrier spécifique de la procédure.
- Si elle est incomplète, des questions de validation sont posées.
- Au plus tard à **T28, les rapports d'évaluation** du CE et de l'AFMPS sont consolidés et les éventuelles demandes d'information (RFI) sont envoyées au promoteur. Dans ce cas, un temps de pause de maximum 20 jours est installé. Le calcul du temps de délai légal est redémarré lorsque l'AFMPS reçoit la réponse du promoteur par email à ct.rd@fagg-afmps.be ou par CESP. Une seule série de questions est autorisée.
- L'AFMPS et le CE émettent une **décision conjointe au plus tard à T45**, une lettre officielle d'approbation ou de refus est envoyée au promoteur.
- L'AFMPS peut prolonger le délai légal de 45 jours (à partir de T0) de 20 jours supplémentaires afin de consulter des experts. Si tel est le cas, le promoteur est informé de cette prolongation de délai par l'AFMPS. Par conséquent, les RFI seront communiquées au plus tard à T48 et la décision unique consolidée sera notifiée au plus tard à T65.

Dans le cas d'une investigation multicentrique, le CE désigné par le CT collègue donne un avis pour tous les centres participants. La soumission est unique pour tous les sites concernés.

Soumission d'amendement substantiel (par le promoteur)

- Le dossier complet doit être soumis à l'AFMPS via le CESP.
- La **date de réception** est considérée comme **T0**.
- L'AFMPS valide le dossier et **notifie** au promoteur **dans les 3 jours suivant la réception de la demande**.
- Si elle est incomplète, des questions de validation sont posées pour lesquelles un temps de pause est installé.
- Au plus tard à **T24, les rapports d'évaluation** de l'AFMPS et du CE sont consolidés et les éventuelles demandes d'information (RFI) sont envoyées au promoteur. Dans ce cas, un temps de pause de maximum 20 jours est installé. Une seule série de RFI est autorisée. Le calcul du temps de délai légal est redémarré lorsque l'AFMPS reçoit la réponse du promoteur par email ct.rd@fagg-afmps.be ou par CESP.
- L'AFMPS et le CE émettent une **décision conjointe au plus tard le T38**, une lettre officielle d'approbation ou de refus est envoyée au promoteur.
- L'AFMPS peut prolonger le délai légal de 38 jours de 7 jours supplémentaires afin de consulter des experts. Si tel est le cas, le promoteur est informé de cette prolongation de délai par l'AFMPS. Par conséquent, les RFI seront communiquées au plus tard à T28 et l'autorisation sera notifiée au plus tard à T45.

5.1.1.4. Double soumission – Avis séparés AFMPS et CE local

- ➔ *Dispositif médical sur mesure sans label CE et dont les données de l'investigation ne seront pas utilisées dans le processus de labellisation*
- ➔ *Dispositif « maison » sans label CE*

Soumission initiale (par le guichet)

- Deux soumissions sont nécessaires :
 - au CEHF selon la procédure de soumission AAHRPP-SOP-104
 - à l'AFMPS via CESP

les 2 soumissions peuvent se faire à des moments différents et dans l'ordre souhaité par le promoteur.

- Le CEHF notifie son avis dans les délais habituels (28 jours calendaires suivant la date de réception).
- L'AFMPS valide le dossier et **notifie** au promoteur **dans les 10 jours suivant la réception de la demande**.
- Après **30 jours**⁸, si le dossier est complet, une **lettre d'accusé de réception (AoR)** est envoyée, notifiant le **T0** officiel (donc **T0 = 40** jours après la soumission). Ce délai de 30 jours d'analyse du dossier permet au promoteur d'envoyer l'accord final du CE à l'AFMPS.
- Si elle est incomplète, des questions de validation sont posées.
- Au plus tard à **T30, les demandes d'information (RFI)**, s'il y en a, sont envoyées au promoteur. Dans ce cas, un temps de pause de 20 jours maximum est installé. Le calcul du

⁸ Guideline Submission Processes of Clinical Investigations according to MDR in Belgium version 5.0, 08/07/2021 Annexe 1

temps de délai légal est redémarré lorsque l'AFMPS reçoit la réponse du promoteur par email à ct.rd@fagg-afmps.be ou CESP. Une seule série de RFI est autorisée.

- L'AFMPS rend sa **décision au plus tard à T60**.
- Notez que l'AFMPS doit obtenir l'approbation finale du CE (soumission séparée en parallèle) avant de donner son approbation finale. **Nous demandons donc au promoteur de fournir l'approbation du CE au Guichet académique dès que possible.**

Soumission d'amendement substantiel (par le promoteur)

- Deux soumissions sont nécessaires :
 - au CEHF selon la procédure de soumission CEHF-SOP-109
 - à l'AFMPS via CESP

les 2 soumissions peuvent se faire à des moments différents et dans l'ordre souhaité par le promoteur.

- Le CEHF notifie son avis dans les délais habituels (28 jours calendaires suivant la date de réception).
- La **date de réception** de la demande par l'AFMPS est considérée comme **T0**.
- L'AFMPS valide le dossier et **notifie** au promoteur **dans les 3 jours suivant la réception de la demande**.
- Si elle est incomplète, des questions de validation sont posées pour lesquelles un temps de pause est installé.
- Au plus tard le **T24, les demandes d'information (RFI)**, s'il y en a, sont envoyées à au promoteur. Dans ce cas, un temps de pause de 20 jours maximum est installé. Le calcul du temps de délai légal est redémarré lorsque l'AFMPS reçoit la réponse du promoteur par email à ct.rd@fagg-afmps.be ou CESP. Un seul cycle de RFI est autorisé.
- L'AFMPS rend une **décision finale au plus tard le T38**.
- Notez que l'AFMPS doit obtenir l'approbation finale du CE (soumission séparée en parallèle) avant de donner son approbation finale. **Le promoteur doit donc fournir l'approbation du CE par email à l'AFMPS ct.rd@fagg-afmps.be dès que possible.**

5.2. Suivi de sécurité

En cas d'investigation clinique multinationale, les événements indésirables graves doivent être déclarés en même temps à toutes les autorités nationales compétentes où l'investigation clinique se déroule.

Dans le cas d'un dispositif médical (avec label CE et utilisation non SOC ou sans label CE) utilisé dans un essai clinique médicamenteux, le suivi en termes de sécurité doit être réalisé conformément aux directives de ce document ainsi que celles de la législation applicable aux essais cliniques médicamenteux (eudravigilance). Les directives de ce document ne sont pas applicables si l'objectif de l'essai n'est pas d'évaluer la sécurité ou la performance du dispositif, tant que le dispositif dispose d'un label CE et est utilisé conformément à sa destination (SOC). Le rapport de vigilance devra toutefois suivre les règles de matériovigilance. Dans ce cas, contactez le responsable matériovigilance de l'institution.

En cas d'investigation avec groupe de comparaison, les SAE survenant chez les sujets du groupe de comparaison de l'investigation doivent également être signalés conformément aux procédures de déclaration des SAE des investigations cliniques telles que décrites ici.

La relation entre l'utilisation du dispositif médical (dispositif expérimental et comparateur), y compris l'intervention médicale et chirurgicale, et la survenue de chaque événement indésirable doit être évaluée et catégorisée. Aux fins de l'harmonisation des rapports, chaque événement doit être classé selon quatre niveaux différents de causalité :

- non lié
- lien possible
- lien probable
- relation de causalité

Toutes les évaluations de la causalité doivent être effectuées conformément à la section 9 du guide [MDCG 2020-10⁹](#).

5.2.1. Déclarations à l'AFMPS

5.2.1.1. Types d'événements à déclarer par le promoteur

Les événements suivants doivent être déclarés par le **promoteur** à l'AFMPS (et à tous les Etats membres dans lesquels se déroule l'investigation clinique) :

- a) tout événement indésirable grave (SAE¹⁰) ayant une relation de cause à effet avec le dispositif expérimental, le comparateur ou la procédure d'investigation ou lorsque cette relation de cause à effet est raisonnablement possible ;
- b) toute déficience du dispositif qui aurait pu entraîner un événement indésirable grave si des mesures appropriées n'avaient pas été prises, si une intervention n'avait pas eu lieu ou si les circonstances avaient été moins favorables ;
- c) toute nouvelle constatation relative à un événement visé aux points a) et b).

⁹ MDG 2020-10 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745

¹⁰ Serious Adverse Events – Événement Indésirable Grave – voir définition dans le [Glossaire de la recherche clinique](#) (AAHRPP-DSQ-048)

5.2.1.2. Déclarations d'événements en fonction du type d'investigation clinique

Remarque : Pour tous les types de dispositifs, les SAE classés comme **non liés** à l'utilisation du dispositif médical ne doivent jamais être déclarés à l'AFMPS.

a) Dispositifs avec label CE, à utilisation SOC dans le cadre d'une investigation clinique PMCF avec procédure complémentaire contraignante et/ou invasive

Dans le cas de dispositifs avec label CE et donc déjà commercialisés, la déclaration des SAE doit être effectuée conformément aux règles de matériovigilance (prendre contact avec le responsable matériovigilance de l'institution).

Cependant, seuls les SAE dont le lien causal avec le dispositif est avéré doivent être déclarés à l'AFMPS suivant les directives décrites dans ce document.

b) Dispositifs avec label CE, à utilisation SOC dans le cadre d'une investigation clinique PMCF sans procédure complémentaire contraignante et/ou invasive

Dans le cas de dispositifs avec label CE et donc déjà commercialisés, la déclaration des SAE doit être effectuée conformément aux règles de matériovigilance (prendre contact avec le responsable matériovigilance de l'institution).

Pas de déclaration à l'AFMPS puisque la soumission est uniquement faite au CE local.

Il convient de déclarer au comité d'éthique tout événement indésirable grave ayant entraîné le décès du patient.

c) Dispositifs avec label CE, à utilisation SOC dans le cadre d'une investigation clinique autre que PMCF

Dans le cas de dispositifs avec label CE et donc déjà commercialisés, la déclaration des SAE doit être effectuée conformément aux règles de matériovigilance (prendre contact avec le responsable matériovigilance de l'institution).

Pas de déclaration à l'AFMPS puisque la soumission est uniquement faite au CE local.

Il convient de déclarer au comité d'éthique tout événement indésirable grave ayant entraîné le décès du patient.

d) Dispositif avec label CE à utilisation non SOC

Les SAE liés, probablement liés ou possiblement liés à l'utilisation du dispositif médical doivent être déclarés.

e) Pour les dispositifs sans label CE suivants :

- sur mesure dont les données de l'investigation seront utilisées dans le processus de labellisation
- sur mesure dont les données de l'investigation ne seront pas utilisées dans le processus de labellisation
- « maison »
- autres que sur mesure ou « maison »

Les SAE liés, probablement liés ou possiblement liés à l'utilisation du dispositif médical doivent être déclarés.

5.2.1.3. Délais pour déclarer les événements

- **Immédiatement et au plus tard dans les 2 jours** calendaires après la prise de connaissance par le promoteur d'un nouvel événement à déclarer ou d'une nouvelle information en relation avec un événement déjà déclaré, pour tous les événements à déclarer qui indiquent un **risque imminent de décès, de blessure grave ou de maladie grave** et qui nécessitent une action corrective rapide pour les autres patients/sujets, les utilisateurs ou d'autres personnes ou une nouvelle découverte à ce sujet
- **Immédiatement et au plus tard dans les 7 jours** calendaires après la prise de connaissance par le promoteur d'un nouvel événement à déclarer ou d'une nouvelle information en relation avec un événement déjà déclaré, pour tout autre événement à déclarer ou une nouvelle découverte/mise à jour

5.2.1.4. Comment déclarer les événements

Les SAE sont rapportés via le formulaire [Clinical Investigation Summary Safety Report Form](#) et envoyés à la division R&D de l'AFMPS :

- Soit par e-mail à ct.rd@fagg-afmps.be avec la mention suivante dans l'objet du message : "Notification de SAE - Numéro EudraCT/Eudamed" (utilisez le numéro indiqué sur la lettre d'approbation).
- Soit par l'intermédiaire du CESP, au choix.

Les directives sur la façon de remplir le formulaire se trouvent à la section 10 du [guide MDCG 2020-10](#)¹¹.

Lorsque Eudamed sera disponible et accessible, les SAE devront être déclarés via le formulaire en ligne sur Eudamed. Le follow-up des SAE déjà déclarés via le formulaire Clinical Investigation Summary Safety Report Form avant l'utilisation d'Eudamed continuera à se faire via le formulaire jusqu'à la fin du suivi du SAE.

5.2.1. Déclarations aux CE indépendants

Les SAE ne doivent pas être déclarés aux CE indépendants, excepté s'ils en font la demande. L'AFMPS décidera si elle transmet certains SAE au CE.

¹¹ MDG 2020-10 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745

5.3. Fin d'investigation clinique, arrêt temporaire ou fin anticipée

Les directives suivantes sont d'application pour tous les types d'investigations cliniques avec dispositif médical envisagées par cette procédure.

5.3.1. Fin de l'investigation clinique¹²

- Le promoteur notifie à l'AFMPS **dans les 15 jours** qui suivent la fin de l'investigation clinique en Belgique.
- Envoi d'une lettre officielle signée par e-mail à ct.rd@fagg-afmps.be avec la mention suivante dans l'objet du message : "Notification de fin d'investigation clinique - numéro EudraCT/Eudamed" (utilisez le numéro fourni sur la lettre d'approbation).
- Pour les études multinationales, le promoteur doit notifier à l'AFMPS la fin de l'investigation clinique en Belgique et à chaque Etat membre la fin de l'investigation clinique dans le pays en question. Une deuxième notification doit être faite à l'AFMPS et à tous les Etats membres lorsque l'investigation clinique prend fin dans tous les Etats membres. Les deux notifications doivent être faites dans les 15 jours suivant la fin de l'investigation clinique.

5.3.2. Arrêt temporaire ou arrêt anticipé¹³

- Le promoteur notifie à l'AFMPS **dans les 15 jours** de l'arrêt temporaire ou de l'arrêt anticipé, en fournissant une justification de l'événement.
- Dans le cas d'un arrêt temporaire ou fin prématurée pour des raisons de sécurité, l'AFMPS doit être informée dans les 24 heures de l'événement.
- Les notifications doivent être envoyées à l'AFMPS par e-mail à ct.rd@fagg-afmps.be avec la mention suivante dans l'objet du message : " Arrêt temporaire/fin anticipée - Investigation clinique numéro EudraCT/Eudamed " (utilisez le numéro indiqué sur la lettre d'approbation).

5.3.3. Rapport d'investigation clinique

Dans un délai d'**un an** après la fin de l'investigation clinique, le rapport final complet doit être soumis à l'AFMPS par e-mail à ct.rd@fagg-afmps.be avec la mention suivante dans l'objet du message : " Rapport d'investigation clinique - numéro EudraCT/Eudamed " (utilisez le numéro indiqué sur la lettre d'agrément).

En cas d'arrêt temporaire ou de cessation anticipée, ce rapport doit être fourni dans les 3 mois.

Conformément au Règlement Européen 2017/745, le rapport final doit également être mis à la disposition du public. En l'absence d'Eudamed, cette version publique du rapport final peut être publiée sur le site web du promoteur. L'emplacement de ce rapport final publié doit également être notifié à l'AFMPS.

Envoyez ce rapport en format WORD à l'adresse guichetacademique-saintluc@uclouvain.be afin qu'il soit mis sur le site web des CUSL.

Pour les études multinationales, les rapports doivent être fournis à chaque Etat membre concerné suivant le même calendrier.

Dans le cas où aucun patient n'aurait participé à l'investigation, il convient de le notifier à l'AFMPS.

¹² Une investigation clinique est réputée prendre fin avec la dernière visite du dernier participant, à moins que le protocole d'investigation clinique ne prévoie qu'elle se termine à un autre moment.

¹³ Une investigation clinique est réputée prendre fin de manière anticipée lorsqu'elle s'interrompt avant la dernière visite du dernier participant ou avant la fin telle que prévue par le protocole d'investigation clinique.

6. ANNEXE 1

Classification des procédures supplémentaires contraignantes ou invasives pour la Belgique

Les 2 listes ci-dessous établissent si une procédure supplémentaire doit être considérée comme contraignante ou invasive. Elles sont toutes deux valables jusqu'au 01/06/2022.

Procédures supplémentaires considérées comme contraignantes ou invasives

- séance de tests fonctionnels avec risque de chute
- ophtalmoscopie (laser)
- imagerie par résonance magnétique
- toute application de rayonnement (y compris examen DEXA, imagerie par rayons X, tomographie axiale (CT-scan), examens d'endocrinologie tels que la scintigraphie, etc.)
- toute biopsie
- ponction lombaire, ponction de moelle osseuse
- procédure cardiaque invasive (cathétérisme, stent, angioplastie)
- imagerie par ultrasons si un agent de contraste doit être administré
- sédation, anxiolyse
- tests de provocation : par exemple, examen de la fonction pulmonaire, ECG de stress, écho de stress, privation de sommeil.

Procédures supplémentaires NON considérées comme contraignantes ou invasives

- enquêtes auprès des patients, compilation de paramètres pour l'évaluation de la qualité de vie, comme l'évaluation de la douleur, l'évaluation du régime alimentaire, etc.
- collecte semi-automatique ou automatique de données par des apps
- (auto)surveillance de la pression artérielle
- surveillance cardiaque Holter ; mesures EEG et ECG
- imagerie par ultrasons si aucun produit de contraste ne doit être administré
- thermographie
- polysomnographie
- analyse de sang
- endoscopie/échographie endoscopique (bronchoscopie, gastroscopie, ...)
- consultation pour examen clinique/physique
- examens concernant les facultés cognitives
- prélèvement non invasif d'autres matériaux à examiner (salive, cheveux)
- utilisation du matériel d'examen excédentaire recueilli lors d'un contrôle de routine diagnostique/thérapeutique
- tests auditifs et oculaires (ophtalmoscopie, tympanométrie)
- prélèvement de sang veineux ou capillaire par piqûre au doigt ou au talon
- prélèvement d'échantillons d'urine et/ou de selles (par exemple, à l'aide de poches à urine)
- test de tolérance au glucose par voie orale
- analyse de la bio-impédance
- tests de la fonction pulmonaire, spirométrie

Note : si les procédures supplémentaires prévues par le promoteur ne sont pas encore listées, le promoteur peut contacter l'AFMPS à l'adresse ct.rd@fagg-afmps.be .

7. DISTRIBUTION

Cette procédure est à diffusion

- Publique
- Restreinte à l'unité/entité/département

8. RÉFÉRENCES

AAHRPP-SOP-061 – Procédure accès formations podcastées (PODiCampus)

AAHRPP-SOP-104 – Procédure soumission protocole de recherche

AAHRPP-DSQ-008 – Checklist documents soumission investigation clinique avec dispositif médical

AAHRPP-DSQ-048 – Glossaire de la recherche clinique

AAHRPP-FORM-006 IMP-DEVICE CUSL AVIS DIR MED

CEHF-SOP-109 Procédure soumission amendement_FR

AAHRPP\DOMAIN 1 : ORGANIZATION\Standard I-7: The Organization has and follows written policies and procedures to ensure that the use of any investigational or unlicensed test article complies with all applicable legal and regul...\Element I.7.A. When research involves investigational or unlicensed test articles, the Organization confirms that the test articles have appropriate regulatory approval or meet exemptions for such...,

AAHRPP\DOMAIN 1 : ORGANIZATION\Standard I-8: The Organization works with public, industry, and private Sponsors to apply the requirements of the Human Research Protection Program to all participants.\Element I.8.A The Organization has a written agreement with the Sponsor that addresses medical care for research participants with a research-related injury, when appropriate.

Loi du 07 Mai 2004 relative aux investigation cliniques sur la personne humaine

Règlement européen (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux

Loi du 22 décembre 2020 relative aux dispositifs médicaux

Arrêté Royal du 25 mai 2021 relatif aux dispositifs médicaux

[Site web FAMHP/AFMPS](#)

Guideline on Submission Processes of Clinical Investigations according to MDR in Belgium

MDG 2020-10 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745

Clinical Investigation Summary Safety Report Form