

# Gestion des SAE/SUSAR par le CEHF

N° de référence : CEHF-SOP-033

Commission d'éthique hospitalo-facultaire

Version : 2.0

Date d'application : 14/12/2018

## 1. OBJET DE LA PROCÉDURE

Cette procédure a pour objectif de définir les effets indésirables survenus en cours d'étude, la procédure de notifications d'effets indésirables au comité d'éthique ainsi que la procédure de réaction du comité d'éthique face à ces effets indésirables.

## 2. DOMAINE D'APPLICATION

8. Commission d'Ethique Hospitalo-Facultaire (CEHF)

## 3. DESCRIPTION

### 3.1. Responsabilités et autorités

L'investigateur est responsable de l'évaluation des effets indésirables survenus en cours d'étude. Le Président du Comité d'éthique peut prendre la responsabilité de l'arrêt temporaire d'une étude ou de l'arrêt définitif d'une étude suite à l'évaluation des effets indésirables renseignés.

Le secrétariat scientifique du comité d'éthique est responsable de la réception des notifications d'effets indésirables et de leur encodage dans la base de données CLAIRE d'où est généré un fichier Excel reprenant la liste des effets indésirables. Il doit également pré-analyser ceux-ci afin de les mettre à l'ordre du jour des réunions d'examen des protocoles si nécessaire.

### 3.2. Motifs de révision de la procédure

Mise à jour

### 3.3. Définitions et abréviations

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.

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 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.

Effet indésirable grave inattendu et suspect ou "Suspected unexpected severe adverse reaction" (SUSAR) ajoute à la définition précédente la notion de suspicion de relation à l'étude.

### 3.4. Bases légales de notifications des effets indésirables (LEPH Art. 27. § 3 LEPH Art. 28. § 1er.

- En cas de décès notifié d'un participant, l'investigateur soumettra au promoteur et au Comité d'Ethique agréé tous les renseignements complémentaires demandés.
- Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible
  - au ministre ;
  - aux autorités compétentes de tous les états membres concernés en cas d'essai ;
  - au Comité d'Ethique compétent, en tout état de cause, dans un délai maximum de 7 jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance de ce cas. Des informations pertinentes concernant les suites seront ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours.
- Toutes les suspicions d'autres effets indésirables graves inattendus sont notifiées au ministre et aux autorités compétentes de tous les états-membres concernés en cas d'essai clinique, ainsi qu'au Comité d'Ethique concerné le plus rapidement possible, mais au plus tard dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois.
- Une fois par an, pendant toute la durée de l'expérimentation, le promoteur fournit au ministre et au Comité d'Ethique en Belgique ainsi qu'à ceux des états membres sur le territoire desquels l'essai est conduit en cas d'essai multicentrique, une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un rapport concernant la sécurité des participants.

	INVESTIGATEUR		PROMOTEUR	
	rôle	délais	rôle	délais
<b>AE</b>	Collecte, enregistre, évalue, suit jusqu'à résolution.	<i>En continu</i>	Tient un registre	<i>En continu</i>
<b>SAE</b>	Définit si c'est un SUSAR ou pas. Informe le promoteur	<i>Immédiatement (24h selon protocole)</i>	Transmet au détenteur de l'AMM	<i>Immédiatement</i>
<b>DECES</b>	Informe le promoteur et le comité d'éthique principal	<i>Immédiatement (24h selon protocole)</i>	Transmet au détenteur de l'AMM	<i>Immédiatement</i>
<b>SUSAR</b>	Informe le promoteur	<i>Immédiatement (24h selon protocole)</i>	Transmet aux autorités compétentes, au comité d'éthique principal et aux investigateurs	<i>7 jours(décès) /15 jours (autre)</i>
<b>DSUR</b>	-		Le prépare et le transmet aux autorités compétentes, au comité d'éthique principal et aux investigateurs (tous les pays concernés par l'essai)	<i>1x/an dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'acceptation de l'essai par les autorités</i>

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 qui a émis l'avis unique. 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").

Deux documents types sont disponibles pour les investigateurs réalisant des études non commerciales : un document pour la notification des effets indésirables (AAHRPP-FORM-019, Template SAE form) et un document pour le rapport de sécurité annuel (AAHRPP-FORM-018, Template of Development Safety Update Report).

### 3.5. Evaluation et réaction du comité d'éthique

#### 3.5.1. Gestion administrative par le secrétariat

Lorsque le CEHF reçoit par courrier, fax ou e-mail les éléments suivants :

- SUSAR
- SAE
- Development Safety Update Report – rapport semestriel

Le CEHF doit :

- Envoyer l'Accusé de réception si présent.
- Vérifier que ça concerne un évènement survenu en **Belgique**. Les autres courriers ne sont pas conservés.
- Regarder le numéro de référence CEHF si présent, ou EudraCT ou numéro de protocole. Vérifier que cela correspond à une étude pour laquelle nous sommes **CEP**. Si ce n'est pas le cas, les courriers ne sont pas conservés.

Si la notification d'évènements concerne une étude en cours à Saint-Luc, il a lieu de l'encoder dans la base de données CLAIRE d'où est généré un fichier Excel reprenant la liste des évènements indésirables. Il faut encoder la date de réception, la nature de l'évènement, si un AR <sup>1</sup>a été envoyé ou pas et ce que le CEHF en a fait : classement, réévaluation de la balance risque bénéfique ou suspension de l'étude. En cas de doute, demander au Président du CEHF.

---

<sup>1</sup> **AR** : accusé de réception

### 3.5.2. Evaluation scientifique

Le secrétariat du comité d'éthique qui réceptionne les notifications d'effets/événements indésirables et les rapports de sécurité annuels en prend connaissance et évalue s'il est nécessaire de revoir la balance risques/bénéfices. Si nécessaire, le dossier sera mis à l'ordre du jour de la prochaine réunion d'examen des protocoles pour avis du comité. Dans ce cas, les documents suivants seront envoyés à tous les membres ayant confirmé leur présence à la réunion : résumé de l'étude, description des problèmes inattendus entraînant un risque supérieur au risque minimal aux participants ou aux autres, commentaires du promoteur ou investigateur (si présents).

Décisions (Loi belge du 7 mai 2004<sup>1</sup>):

- Si le comité d'éthique a des raisons objectives de considérer que les conditions de la délivrance d'un avis favorable pour la conduite d'une expérimentation ne sont plus réunies ou s'il détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, il en informe le promoteur et l'investigateur, qui disposent d'un délai d'une semaine pour remettre leur avis.
- En cas de risque imminent, le délai d'une semaine peut être réduit.
- Si après réception des avis ou en l'absence de remise de ceux-ci dans les délais indiqués, le comité d'éthique considère toujours que les conditions de la délivrance d'un avis favorable pour la conduite d'une expérimentation ne sont plus réunies ou qu'il y a des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, il en avertit le ministre qui peut suspendre ou interdire l'expérimentation en question. Cette suspension ou interdiction prend effet dès sa notification au promoteur.
- Si le ministre a des raisons objectives de considérer que les conditions de la demande valable d'autorisation pour la conduite d'une expérimentation visée à l'article 11 ne sont plus réunies ou s'il détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'expérimentation, il suit la même procédure. Dans ces cas, le ministre informe immédiatement les autorités compétentes des Etats membres, le comité d'éthique concerné, l'Agence européenne ainsi que la Commission européenne de sa décision de suspension ou d'interdiction et des raisons qui justifient sa décision.
- La décision d'une suspension ou d'une interdiction d'une expérimentation clinique doit bien entendu se fonder sur des informations objectives collectées par le Comité d'Ethique après examen de ces informations par le président du CE (si urgence) ou lors des réunions d'examen des protocoles. L'avis de suspension ou d'interdiction sera transmis à l'investigateur principal avec copie au promoteur. La réponse de l'investigateur / promoteur sera examinée lors de la réunion d'examen des protocoles qui soit lève la suspension / interdiction sur base d'une réponse satisfaisante de l'investigateur, soit maintient la suspension / interdiction qui sera alors transmise à l'AFMPS<sup>2</sup> s'il y a lieu (essai interventionnel).
- Le CEHF peut demander au promoteur de s'assurer que les participants seront informés de nouvelles données pouvant influencer leur souhait de continuer à participer à l'étude.

---

<sup>2</sup> **AFMPS** : agence fédérale des médicaments et des produits de santé

### 3.6. Autres rapports de sécurité

La Directive Européenne recommande que l'autorité compétente et le comité d'éthique soient également notifiées des événements suivants:

- 1) SUSAR post-étude survenant chez un participant qui a terminé sa participation à l'étude et rapportée par un investigateur au sponsor ;
- 2) Tout événement nouveau lié à la conduite de l'étude ou au développement du produit étudié qui pourrait affecter la sécurité des participants comme :
  - a) un événement indésirable sévère qui pourrait être associé à la procédure et pourrait modifier la conduite de l'étude ;
  - b) un manque d'efficacité de la molécule étudiée chez des participants chez qui la molécule est utilisée pour le traitement d'une maladie menaçant leur survie ;
  - c) une découverte majeure en termes de sécurité provenant d'une étude animale comme la démonstration d'un effet carcinogène ;
  - d) tout arrêt temporaire d'une étude impliquant le même produit (le même sponsor) et survenant dans un autre pays.

### 3.7. Rapport à envoyer à la FDA dans le cas d'études soumises aux réglementations FDA (IND ou IDE):

Le code 21 CFR <sup>1</sup>56.108(b) exige que le CEHF suive la procédure suivante pour garantir l'information rapide du CEHF, de la Direction Médicale des Cliniques universitaires Saint-Luc et de la FDA au sujet de :

- 1) Problèmes inattendus entraînant un risque pour les participants ou les autres;
- 2) Cas de non conformité répétée par rapport à cette réglementation ou les exigences du CEHF ;
- 3) Suspension ou retrait de l'avis favorable du CEHF.

Lors du rapport à la FDA, il faut inclure le numéro de référence IND ou IDE, le nom complet du protocole, le(s) nom(s) des investigateurs et les raisons de la suspension ou arrêt de l'étude. Ces rapports peuvent être envoyés par e-mail ou par fax ou courrier. Les contacts sont les suivants :

#### 3.7.1. Pour les médicaments

Le rapport de suspension ou de retrait de l'accord du CEHF, des problèmes inattendus entraînant un risque pour les participants ou les faits de non conformité sérieux ou répétés par rapport aux exigences des règles en vigueur ou du CEHF :

Ms. Dana Walters  
Dana.Walters@fda.hhs.gov  
Division of Scientific Investigations (HFD-45)  
Office of Compliance  
Center for Drug Evaluation and Research  
White Oak Campus  
10903 New Hampshire Ave.  
BLDG 51, Rm. 5341  
Silver Spring, MD 20993  
Phone: (301) 796-3150  
Fax: (301) 847-8748

### **3.7.2. Pour les produits biologiques:**

Le rapport de suspension ou de retrait de l'accord du CEHF, des problèmes inattendus entraînant un risque pour les participants ou les faits de non conformité sérieux ou répétés par rapport aux exigences des règles en vigueur ou du CEHF :

Ms. Patricia Holobaugh  
Patricia.Holobaugh@fda.hhs.gov  
Bioresearch Monitoring Branch (HFM-664)  
Division of Inspections and Surveillance  
Office of Compliance and Biologics Quality  
Center for Biologics Evaluation and Research/FDA  
1401 Rockville Pike, Room 400S  
Rockville, MD 20852-1448  
Phone: (301) 827-6347  
Fax: (301) 827-6748

### **3.7.3. Pour les dispositifs médicaux :**

Le rapport de suspension ou de retrait de l'accord du CEHF, des problèmes inattendus entraînant un risque pour les participants ou les faits de non conformité sérieux ou répétés par rapport aux exigences des règles en vigueur ou du CEHF :

Phone (301) 796-5490  
Fax: (301) 847-8136  
Email: bimo@cdrh.fda.gov

## **3.8. Encodage dans Claire**

Tous les SAE, SAE avec décès, SUSARs, rapports semestriels, rapports annuels et DSUR sont encodés dans CLAIRE, soit par l'investigateur ou son CRCM, soit par le Comité d'Ethique.

## **4. DISTRIBUTION**

Cette procédure est à diffusion

Publique

Restreinte à l'unité/entité/département

## **5. RÉFÉRENCES**

AAHRPP-FORM-018 - Modèle Development Safety Update Report (DSUR)

AAHRPP\DOMAIN 2 : INSTITUTIONAL REVIEW BOARD OR ETHICS COMMITTEE\Standard II-2: The IRB or EC evaluates each research protocol or plan to ensure the protection of participants.\Element II.2.D. The IRB or Ethics Committee has and follows written policies and procedures to conduct reviews by the convened IRB or Ethics Committee. 1. Element II.2.D.1. "Initial review 2. Ele..., AAHRPP\DOMAIN 2 : INSTITUTIONAL REVIEW BOARD OR ETHICS COMMITTEE\Standard II-2: The IRB or EC evaluates each research protocol or plan to ensure the protection of participants.\Element II.2.F. The IRB or EC has and follows written policies and procedures for addressing unanticipated problems involving risks to participants or others, and for reporting these actions as ap..., AAHRPP\DOMAIN 2 : INSTITUTIONAL REVIEW BOARD OR ETHICS COMMITTEE\Standard II-2: The IRB or EC evaluates each research protocol or plan to ensure the protection of participants.\Element II.2.G. The IRB or EC has and follows written policies and procedures for suspending or terminating IRB or EC approval of research, if warranted, and for reporting these actions as appropr..., AAHRPP\DOMAIN 2 : INSTITUTIONAL REVIEW BOARD OR ETHICS COMMITTEE\Standard II-3: The IRB or EC approves each research protocol or plan according to criteria based on applicable laws, regulations, codes and guidance.\Element II.3.B. The IRB or EC has and follows written policies and procedures for

reviewing the plan for data and safety monitoring, when applicable, and determines that the data and safety monito..., AAHRPP\DOMAIN 2 : INSTITUTIONAL REVIEW BOARD OR ETHICS COMMITTEE\Standard II-2: The IRB or EC evaluates each research protocol or plan to ensure the protection of participants.\Element II.2.H. The IRB or EC has and follows policies and procedures for managing multi-site research by defining the responsibilities of participating sites that are relevant to the protection o..., AAHRPP\DOMAIN 3 : RESEARCHERS AND RESEARCH STAFF\Standard III-2: Researchers meet requirements for conducting research with participants and comply with all applicable laws, regulations, codes, and guidance; the Organization's policies and proce...\Element III.2.D. Researchers and Research Staff follow reporting requirements during a research study in accordance with applicable laws, regulations, codes and guidance; the Organization's polici...

---

<sup>1</sup> [Loi du 7 Mai 2004](#)

<sup>2</sup> [CFR](#)