

Suivi - Procédure soumission rapport annuel

N° de référence : CEHF-SOP-126

Commission d'éthique hospitalo-facultaire

Version : 1.0

Date d'application : 05/12/2019

1. OBJET DE LA PROCÉDURE

Cette procédure décrit les exigences pour un investigateur et pour un promoteur d'EXPERIMENTATION PROSPECTIVE INTERVENTIONNELLE de soumettre un rapport annuel au Comité d'éthique hospitalo-facultaire (CEHF)

2. DOMAINE D'APPLICATION

Cette procédure est d'application aux investigateurs et promoteurs d'EXPERIMENTATION PROSPECTIVE INTERVENTIONNELLE et aux membres du CEHF¹.

3. DESCRIPTION

3.1. Responsabilités et autorités

3.1.1. Responsabilités du promoteur commercial ou non-commercial d'un essai clinique médicamenteux

- pour chaque essai clinique médicamenteux, soumettre, dans les délais impartis un Development Safety Update Report (DSUR²) (106-AAHRPP-FORM-018) aux autorités nationales compétentes et au Comité d'Éthique principal. Cette exigence est également précisée dans le contrat de recherche clinique ("Clinical Trial Agreement").
- évaluer de façon continue le rapport bénéfice/risque de l'expérimentation.
- informer l'investigateur de tout nouvel élément pouvant influencer la sécurité des participants durant ou après la fin de l'expérimentation.

3.1.2. Responsabilités de l'investigateur de toute expérimentation prospective interventionnelle

- transmettre au CEHF (qu'il soit comité local ou principal) le formulaire de rapport annuel de l'expérimentation avant la date d'évaluation annuelle du protocole déterminée par le CEHF. Ce formulaire est préparé, signé et soumis par l'investigateur au CEHF.
- fournir les explications requises au CEHF.
- arrêter toutes les activités liées à la recherche si le CEHF le requiert.
- informer le promoteur de la décision émise par le CEHF.
- informer le participant de tout nouvel élément pouvant influencer sa sécurité durant ou après la fin de l'expérimentation.

¹ CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

² DSUR = DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT

3.1.3. Responsabilités du CEHF³

- Recevoir et évaluer les DSUR⁴ (si le CEHF est CEP⁵) et rapports annuels (que le CEHF soit CEP ou CEL⁶).
- disposer de l'autorité d'arrêter une expérimentation réalisée aux CUSL lorsque l'évaluation de la balance bénéfique/risque devient défavorable.
- disposer de l'autorité d'arrêter temporairement une expérimentation réalisée aux CUSL lorsque le rapport annuel n'est pas fourni dans les délais impartis.
- fournir [un renouvellement de l'avis favorable](#) à l'investigateur afin de lui permettre de poursuivre la recherche clinique.

3.2. Préambule

3.2.1. Durée de l'accord du Comité d'Ethique

L'accord du Comité d'Ethique principal est valide pour l'entièreté de la durée de l'expérimentation. La date de l'approbation correspond à la date à laquelle toutes les conditions de l'octroi de l'accord ont été remplies.

- Néanmoins, en ce qui concerne les **expérimentations prospectives interventionnelles**, la pérennisation de l'accord dépend de l'évaluation du rapport annuel fourni par l'investigateur au CEHF.
- Le CEHF peut requérir l'envoi par l'investigateur d'un rapport de suivi à une **fréquence supérieure**. Les types de projets de recherche soumis à de telles exigences sont ceux qui présentent un risque accru pour les participants (par exemple certains protocoles de phase 1, thérapies innovantes ou certains dispositifs médicaux particuliers). Cette demande de révision plus fréquente est réalisée par le CEHF au cas par cas après discussion lors de l'évaluation initiale du protocole. Ceci sera clairement notifié à l'investigateur dans la lettre d'avis initiale.
- L'accord du CEHF est valide pour l'entièreté de l'étude sans condition aucune pour les études rétrospectives ou prospectives non interventionnelles (ne comportant pas plus que le risque minimal).

3.2.2. Date de soumission du rapport annuel

La date d'évaluation annuelle correspond à une année (365 jours calendriers) après l'approbation du protocole par le **Comité d'Ethique ou par le Comité d'Ethique responsable d'émettre l'avis unique dans le cas d'études multicentriques**.

Onze et douze mois après la date d'accord du CEP, un email sera généré automatiquement et envoyé à l'investigateur principal [et au \(à la\) CRCM⁷ principal\(e\)](#) afin de leur rappeler l'envoi de ce rapport annuel.

La révision du rapport annuel par le CEHF **DOIT** être réalisée dans les 365 + maximum 60 jours (= 14 mois) suivant l'accord initial ou précédent. La prolongation de l'accord débute donc le jour suivant cette date. Le rapport annuel doit donc parvenir au CEHF 15 jours maximum avant la fin de ce délai de 365 + 60 jours (= 14 mois) afin de permettre au CEHF d'évaluer l'information reçue dans les délais impartis.

³ CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

⁴ DSUR = DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT

⁵ CEP = COMITE D'ETHIQUE PRINCIPAL

⁶ CEL = COMITE D'ETHIQUE LOCAL

⁷ CRCM = COORDINATEUR DE RECHERCHE CLINIQUE MEDICALE

Exemple :

- L'accord initial du CEP⁸ (que ce soit le CEHF⁹ ou un Comité d'éthique extérieur) est fourni le 20 janvier 2014.
- La date d'évaluation annuelle sera le 19 janvier 2015 (date d'accord + 365 jours)
- Un email sera généré automatiquement le 19 décembre 2014 et envoyé à l'investigateur principal et **au (à la) CRCM¹⁰ principal(e)**.
- Un email de rappel sera également généré le 19 janvier 2015.
- La date limite pour la soumission du rapport annuel sera le 5 mars 2015 (20 janvier +45 jours)
- La date limite pour l'analyse du rapport par le CEHF est le 20 mars 2015 (20 janvier + 60 jours).

Ce délai de 365 jours + maximum 60 jours calendrier correspond aux délais prescrits pour la soumission du DSUR aux autorités réglementaires (ref: ICH guideline E2F on development safety update report: 2.2 Periodicity and DSUR¹¹ data lock point)

3.3. Documents à soumettre par l'investigateur au comité d'éthique des CUSL

3.3.1. Essai clinique médicamenteux (commercial ou non commercial)

3.3.1.1. DSUR : POUR UN ESSAI CLINIQUE

Le promoteur fournit le DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT (106-AAHRPP-FORM-018^l) contenant la liste des SAE¹² et SUSARS¹³ ainsi que l'évaluation de la sécurité des participants aux

- autorités compétentes
- CEHF ou au comité d'éthique chargé d'émettre l'avis unique (CEP) dans les études multicentriques des états membres sur le territoire desquels l'expérimentation est réalisée et tant que le traitement des participants est en cours dans l'état membre concerné c'est-à-dire jusqu'à la dernière visite du dernier patient (LPLV¹⁴) ou jusqu'à la fin de l'expérimentation telle que définie dans le protocole.
- les délais de transmission des rapports annuels débutent à la date de la première autorisation de l'essai clinique par une autorité compétente d'un état membre. Le rapport annuel doit être soumis dans les 60 jours suivant cette date limite. Dans le cas d'essais de courte durée (moins de 6 mois), le rapport de sécurité doit être transmis dans les 90 jours suivant la fin de l'essai (en tant que rapport de fin d'étude).
- le DSUR doit être émis même si aucun patient n'a été inclus dans l'essai.
- Le promoteur peut déléguer la réalisation du DSUR à une tierce partie.

⁸ CEP : COMITE D'ETHIQUE PRINCIPAL

⁹ CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

¹⁰ CRCM : COORDINATEUR DE RECHERCHE CLINIQUE MEDICALE

¹¹ DSUR : DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT

¹² SAE : serious adverse event

¹³ SUSARS : Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions

¹⁴ LPLV : last patient, last visit - dernière visite du dernier patient

3.3.1.2. FORMULAIRE DE RAPPORT ANNUEL

L'investigateur principal complétera et signera le formulaire de rapport annuel (CEHF-FORM-110¹¹) dans tous les cas même si un autre document est fourni par le promoteur.

3.3.2. Autres expérimentations prospectives interventionnelles

3.3.2.1. FORMULAIRE DE RAPPORT ANNUEL

L'investigateur principal complétera et signera le formulaire de rapport annuel (CEHF-FORM-110) et l'enverra au CEHF¹⁵ qu'il soit CEP¹⁶ ou CEL¹⁷ dans tous les cas même si un autre document est fourni par le promoteur.

DOCUMENTS A FOURNIR AU CEHF POUR L'EVALUATION ANNUELLE

	Version papier	Version électronique	Fourni par le promoteur	Fourni et signé par l'investigateur
Rapport annuel		X		X
A RAJOUTER POUR LES ESSAIS CLINIQUES MEDICAMENTEUX				
DSUR		X	X	

¹⁵ CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

¹⁶ CEP : COMITE D'ETHIQUE PRINCIPAL

¹⁷ CEL : COMITE D'ETHIQUE LOCAL

3.4. Evaluation par le comité d'éthique

3.4.1. Rapport annuel reçu avant la date d'évaluation annuelle (dans les délais prescrits : 365 + 45 jours)

- 3.4.1.1.** Après réception par le CEHF¹⁸ et analyse du rapport annuel durant la réunion d'analyse des protocoles, si aucune objection n'est formulée quant à la poursuite de l'étude, l'investigateur sera averti par courrier qu'il peut poursuivre l'expérimentation. L'investigateur transmettra cet avis au promoteur.
- 3.4.1.2.** Autrement, le CEHF enverra un courrier à l'investigateur principal lui demandant de fournir les précisions nécessaires. L'investigateur est tenu de répondre à ces questions.
- 3.4.1.3.** Si le CEHF considère que les conditions de l'accord ne sont plus remplies, un arrêt temporaire du recrutement ou un arrêt prématuré de l'étude peuvent être requis.
- L'investigateur sera informé par lettre et en informera immédiatement le promoteur. L'investigateur a toujours l'opportunité de répondre en personne ou par courrier.
 - Le CEHF **informe le Directeur Médical et Administratif du CTC¹⁹**, les autorités belges, le CEP²⁰ et la FDA²¹ si nécessaire. De plus, les courriers émis sont également disponibles (suivant les accès autorisés) via le logiciel Claire.

3.4.2. Rapport annuel non reçu dans le délai de 365 + 45 jours

- A défaut de réception du rapport annuel par le CEHF dans les délais requis :
 - un email sera envoyé par le CEHF à l'investigateur principal l'avertissant que l'étude sera mise à l'ordre du jour de la réunion du CEHF qui aura lieu 14 jours plus tard.

¹⁸ CEHF : Comité d'éthique hospitalo-facultaire

¹⁹ CTC : Clinical Trial Centre

²⁰ CEP : COMITE D'ETHIQUE PRINCIPAL

²¹ FDA : FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

3.4.3. Rapport annuel reçu après la date d'évaluation annuelle (365 + 60 jours)

- Si la date d'évaluation annuelle est atteinte avant que les conditions de l'accord du CEHF soient revues et approuvées :
 - Aucune nouvelle inclusion de participants ne peut être réalisée aux CUSL tant que la prolongation de l'accord n'a pas été obtenue.
 - Toutes les activités de recherche liées à ce protocole doivent être arrêtées.
 - Toutes les interventions sur les participants en cours d'étude doivent être arrêtées, sauf si le CEHF estime que des considérations éthiques ou de sécurité impliquent qu'il est de l'intérêt des participants de poursuivre leur participation à l'étude. Dans ce cas, l'investigateur justifiera également les raisons éthiques et de sécurité auprès du CEHF. Dès lors, les participants en cours d'étude seront garantis d'être maintenus dans l'expérimentation jusqu'à leur retrait de l'étude.
- L'investigateur sera informé par courrier et en informera directement le promoteur.
- Le CEHF informe le Directeur Médical et Administratif du CTC, les autorités belges, le CEP et la FDA si nécessaire. De plus, les courriers émis sont également disponibles (suivant les accès autorisés) via le logiciel Claire

4. DISTRIBUTION

Cette procédure est à diffusion

Publique

Restreinte à l'unité/entité/département

5. RÉFÉRENCES

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...

ICH GCP 1996 –Directives 2001/20/CE et 2001/83/CE – Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine 7/5/2004

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2011_c172_01/2011_c172_01_en.pdf

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM294558.pdf>

http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments_a_base_de_plantes/recherche_developpement/essais_cliniques/ : Circular 586

http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Circulaire-593-2012-12_tcm291-208387.pdf

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

¹¹ CEHF-FORM-110_Suivi - Template rapport annuel