

47	N° de référence :	AAHRPP-SOP-007
	Version PaCo :	2.0
	Date d'application :	07/07/2021

Table des matières

1.	Objet de la procédure	2
2.	Domaine d'application	2
3.	Responsabilités et autorités	2
3.1.	Responsabilités du PROMOTEUR	2
3.2.	Responsabilités de l'INVESTIGATEUR	3
3.3.	Responsabilités du guichet académique	3
4.	Motif de révision de la procédure	3
5.	Description	3
5.1.	Soumission d'un essai clinique médicamenteux.....	4
5.2.	Soumission d'un essai clinique médicamenteux non interventionnel.....	6
5.3.	Délais	6
5.4.	Soumission d'un amendement substantiel	7
5.5.	Eudravigilance	8
5.5.1.	EVENEMENTS INDESIRABLES (AE)	9
5.5.2.	SAE.....	9
5.5.3.	SUSAR	11
5.6.	Rapports annuels.....	12
5.6.1.	Rapport annuel.....	12
5.6.2.	DSUR.....	12
5.7.	Notification de fin d'essai clinique à l'AFMPS	12
5.8.	Encodage des résultats de l'essai clinique	12
6.	Distribution.....	13
7.	Références.....	13
8.	Définitions et abréviations	15
8.1.	ABREVIATIONS UTILISEES	15
8.2.	DEFINITIONS	15

1. OBJET DE LA PROCÉDURE

Cette procédure décrit les différentes étapes d'un essai clinique médicamenteux dont le promoteur sont les Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), depuis la préparation de celui-ci jusqu'à la notification de fin d'essai clinique et l'encodage des résultats dans la base de données européennes. Cette procédure décrit également les responsabilités et les règles à suivre en matière d'eudravigilance pour les essais cliniques médicamenteux.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Membre du personnel des professions de santé des Cliniques universitaires Saint-Luc agissant comme promoteur non-commercial de l'essai clinique médicamenteux 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 au promoteur.

3. RESPONSABILITÉS ET AUTORITÉS

3.1. Responsabilités du PROMOTEUR

Les responsabilités du promoteur comportent entre autres :

- La soumission initiale de l'essai clinique ainsi que la soumission des amendements
- l'enregistrement des événements indésirables
- la notification des SUSARS à l'autorité nationale compétente et au comité d'éthique
- l'information des investigateurs concernant les modalités de transmission des événements indésirables. Celles-ci sont également décrites dans le protocole.
- la mise à disposition des investigateurs de documents types SAE forms.
- l'établissement d'un rapport annuel de sécurité (AAHRPP-FORM-018) pour l'autorité compétente et le comité d'éthique
- l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque de l'essai
- la garantie de conformité avec les normes de qualité par l'établissement de procédures opératoires standards.
- 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.
- L'enregistrement des résultats de l'essai dans la base de données EMA

Si le promoteur d'un essai 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'essai clinique pour l'institution dont il est employé.

3.2. Responsabilités de l'INVESTIGATEUR

Les responsabilités de l'investigateur comportent entre autres :

- la transmission au promoteur de rapports sur les événements indésirables bénins et/ou résultats d'analyses anormaux.
- la transmission au promoteur de rapports sur les événements indésirables suspects (SUSAR).
- l'information des participants de tout élément nouveau en matière de sécurité apparue pendant ou après la fin de l'essai clinique.

3.3. Responsabilités du guichet académique

Les responsabilités du guichet académique comportent :

- La soumission initiale des études médicamenteuses auprès des autorités compétentes et du CEHF.
- La soumission des SUSARs auprès des autorités compétentes.
- La notification de fin d'un essai clinique médicamenteux via le portail européen.
- L'encodage des résultats d'un essai clinique médicamenteux sur le registre européen.

4. MOTIF DE RÉVISION DE LA PROCÉDURE

Fusion et mise à jour des procédures suivantes :

- AAHRPP-SOP-004 (Soumission Essai clinique non commercial non interventionnel)
- AAHRPP-SOP-006 (Soumission Essai clinique non commercial interventionnel)
- AAHRPP-SOP-007 (Soumission d'un essai clinique médicamenteux non commercial)
- AAHRPP-SOP-015 (Pharmacovigilance)

5. DESCRIPTION

Tous les essais cliniques médicamenteux et les amendements doivent être soumis à l'AFMPS et au comité d'éthique en charge de l'avis unique. Il est indispensable d'obtenir l'accord de l'AFMPS et du comité d'éthique en charge de l'avis unique avant de commencer un essai clinique médicamenteux.

Pour tout nouvel essai médicamenteux avec 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 d'un essai clinique médicamenteux

En cas de doute sur le type d'essai clinique (médicamenteux ou non), se référer au tableau « [Is it a clinical trial or a medicinal product ?](#) » en Annexe 1 de ce document.

Les différents cas d'essais cliniques médicamenteux et de la soumission aux autorités compétentes sont :

- Essai clinique **monocentrique** avec promoteur **CUSL** : soumission par le guichet central académique des CUSL (CEHF + AFMPS)
- Essai clinique **multicentrique** et/ou **multinational** avec promoteur :
 - **CUSL** : soumission par le guichet central académique des CUSL, si les CUSL sont le coordinateur belge de l'essai médicamenteux (AFMPS + CEHF + CE de chaque pays impliqué simultanément)
 - **Externe** : soumission par le guichet central académique des CUSL mais uniquement au CEHF. Le promoteur externe se charge de la soumission auprès de l'AFMPS.

La soumission d'un essai clinique médicamenteux avec promoteur CUSL se fait par le guichet académique au CEHF et à l'AFMPS simultanément.

Documents à soumettre aux autorités compétentes et au CEHF

Les documents soumis électroniquement devront être en format **PDF EXCLUSIVEMENT**, sauf le «Clinical Trial Application Form» qui, en plus du format PDF, devra également être en format XML :

- CTA :
 - Version pdf
 - Scan de la page de signature
 - Version xml
- Protocole :
 - Version pdf (doit permettre les copier-coller)
 - Scan de la page de signature

Les fichiers doivent être nommés comme suit : **Numéro Eudract-Nom du fichier.pdf**

- Pour nommer les pages scannées signées : Numéro **Eudract-Nom du fichier- signature.pdf**
- Pour nommer un document faisant référence à un médicament particulier (expérimental ou autorisé) : **Numéro Eudract-Manufacturing Autorisation- Nom du médicament.pdf**
- **Exemples de noms de fichiers** : *Covering-Letter.pdf, Application-Form.pdf, Application-Form.xml, Application-Form-Signature.pdf, Protocol.pdf, Simplified-Impd.pdf, Smpc.pdf, Labels.pdf*

Les modèles de documents sont envoyés par le guichet académique après prise en charge de l'essai clinique.

Voici la liste des documents à soumettre aux autorités compétentes et au CEHF :

- **Checklist des documents** (AAHRPP-DSQ-111)
- **Lettre d'accompagnement** (AAHRPP-FORM-073)
- **Clinical Trial Application Form**
- **Protocole**
- **Résumé** : 1 page en français
- **Informed Consent Form** (CEHF-DOE-092_v2_DIC_ICF)
- **Certificat d'assurance** (AAHRPP-FORM-003)
- **Formulaire de conflit d'intérêt** (AAHRPP-FORM-035)
- **Dossier IMP (médicament)** :
 - **IMPORTANT** : si le médicament à l'essai a une autorisation de mise sur le marché (**utilisé pour la même indication, sous la même forme et le même dosage**) et s'il s'agit d'une étude non commerciale, vous ne devez pas fournir un dossier chimico-pharmaceutique ni une brochure d'investigateur mais vous devez néanmoins joindre la composition qualitative et quantitative complète du médicament, avec indication des principes actifs, en termes usuels et, si une telle dénomination existe, avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (cfr notice compendium = SmPC¹ : Summary of Product Characteristics).
 - sinon, joindre brochure d'investigateur ainsi que dossier chimico-pharmaceutique complet ou simplifié selon le cas. La brochure d'investigateur doit être mise à jour chaque année.
- **Étiquetage de l'IMP**
 - **le contenu de l'étiquetage de l'IMP doit être fourni** (un exemple concret n'est plus obligatoire).
 - **règle générale** : en cas d'essai, les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs pour les administrer sont fournis gratuitement par le promoteur. Un étiquetage spécifique dans les 3 langues nationales est requis sur l'emballage primaire et secondaire.
 - **déroptions pour la langue** :
 - unités de phase 1 : si les IMP sont administrés dans l'unité, si le personnel comprend la langue utilisée et si les participants ne manipulent pas le produit : un étiquetage dans une seule langue (y compris l'anglais) est accepté.
 - si l'IMP est administré sur le site, si les sujets ne manipulent pas le produit, si l'équipe clinique comprend la langue nationale utilisée, si les raisons pour lesquelles la règle générale n'est pas appliquée sont expliquées, une dérogation peut-être apportée.
 - **exception** : le promoteur n'est pas tenu de fournir gratuitement le médicament s'il peut démontrer à tout moment, s'agissant d'un essai réalisé avec un médicament enregistré, que ce médicament aurait été prescrit de toute façon par le médecin traitant si le patient n'avait pas été inclus dans l'essai. **Dans ce cas uniquement, un étiquetage spécifique n'est pas obligatoire.**
 - **Dans le cas d'une étude randomisée, si le comparateur est le traitement enregistré qui aurait de toute façon été fourni au patient, il ne doit pas être fourni gratuitement par le promoteur. Le traitement à l'essai sera obligatoirement fourni gratuitement par le promoteur. Le traitement à l'essai et le comparateur doivent être étiquetés pour essai clinique. (cfr Loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 Mai 2004 : Art.31-§2. MB18/05/04 Article 24 § 7. page 39532)**
- **Tout avis scientifique**

¹ SmPC : Summary of Product Characteristics

- **La décision de l'Agence Européenne des Médicaments et l'opinion du Comité Pédiatrique si l'essai fait partie d'un PIP.**
- **L'avis du comité d'éthique Hospitalo-Facultaire des Cliniques universitaires Saint- Luc.**

5.2. Soumission d'un essai clinique médicamenteux non interventionnel

Dans le cadre d'un essai clinique non interventionnel, le promoteur n'est pas tenu de fournir gratuitement le médicament. Le promoteur qui utilise cette faculté le communique toutefois à l'INAMI (loi 7 Mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ; art.31§2).

S'agissant d'un essai clinique non interventionnel²(voir définition), aucune soumission aux autorités compétentes n'est requise.

Voici la liste des documents à soumettre au CEHF :

- Protocole
- Certificat d'assurance
- Résumé en français d'une page
- Dossier du médicament
- Informed Consent Form

5.3. Délais

L'autorisation **tacite** est acquise **28 jours à partir de la date de validation des dossiers (T0) (ou 15 jours pour phases 1 monocentriques)**

Un email de confirmation est envoyé au Promoteur à la **réception** du dossier.

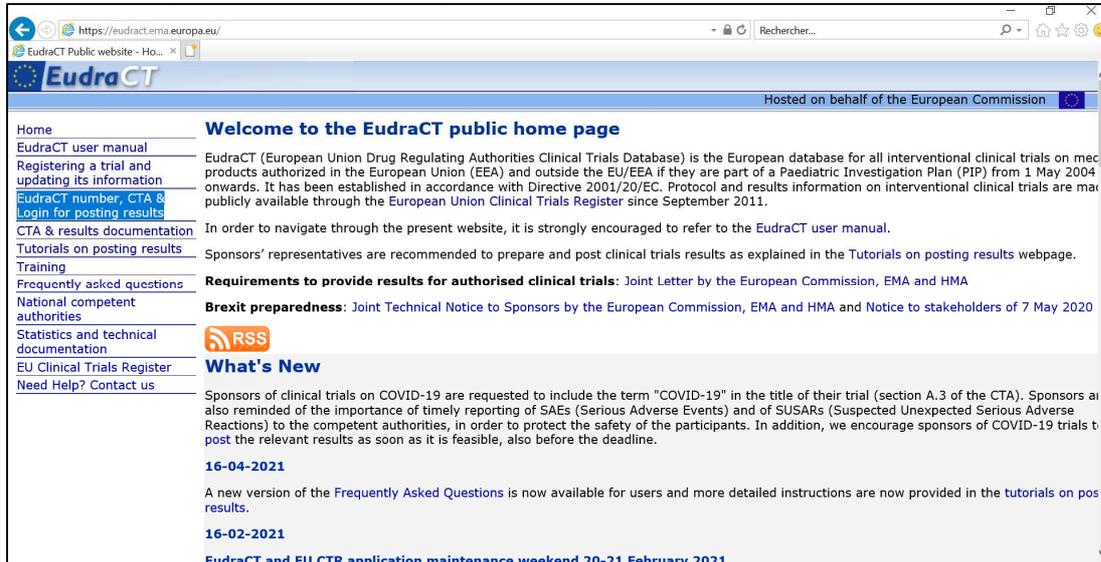
- Si le dossier de soumission aux autorités compétentes est complet, celui-ci est **validé** par l'AFMPS dans les 3 jours calendrier suivant la réception. Un nouvel email est envoyé au Promoteur. La date à laquelle le délai de traitement de la demande prend cours est celle de l'email de confirmation de réception du dossier. **Donc date de démarrage T0 = date de l'email de réception**
- Si le dossier de soumission aux autorités compétentes contient des manquements mineurs, au Promoteur reçoit un email avec la liste de ces manquements et la date limite pour y suppléer. La date à laquelle le délai de traitement de la demande prend cours sera celle à laquelle le dossier est validé. **Donc date de démarrage T0 = date de l'email de réception + max 3 jours**
- Si le dossier de soumission aux autorités compétentes contient des manquements majeurs, au Promoteur reçoit un email avec la liste de ces manquements et la date limite pour y suppléer. La date à laquelle le délai de traitement de la demande prend cours sera celle à laquelle le dossier est complet. **Donc date de démarrage T0 = date de l'email de confirmation que le dossier est complet**

² **Un essai clinique non interventionnel** est une étude prospective dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies. (exemples : pas de prise d'échantillon sanguin supplémentaire, pas de visite supplémentaire au médecin, pas d'examen radiologique supplémentaire). Le fait que les patients tiennent des journaux ou remplissent des questionnaires ne rend pas un essai interventionnel. Cependant, si cette procédure se déroule hors routine, l'essai devient interventionnel.

5.4. Soumission d'un amendement substantiel

La responsabilité de la soumission d'un **amendement** incombe au **Promoteur**.

Pour effectuer les modifications du CTA Form, le médecin responsable doit aller sur le site de l'EudraCT: <https://eudract.ema.europa.eu/>



- Cliquer sur la 4e ligne, côté gauche (surlignée en bleu sur la photo).
- Cliquer sur « load », puis « clinical trial protocol » ensuite sur « EEA CTA » et télécharger le CTA Form version xml pour le modifier.

Il est important de sauvegarder fréquemment les modifications apportées au document sur votre serveur.

La soumission des amendements se fait via le Portail Européen : <https://cespportal.hma.eu/>

Un compte CESP est nécessaire et obtenu après suivi de la formation podcastée :

- AAHRPP-SOP-061 – Procédure d'accès aux formations podcastées
- Podicampus : PODIFORM : Formation recherche clinique (CRCM) : CESP Common European Submission Portal

Une fois la formation réussie, le certificat de la formation doit-être envoyé au guichet académique (guichetacademique-saintluc@uclouvain.be) pour obtenir les accès.

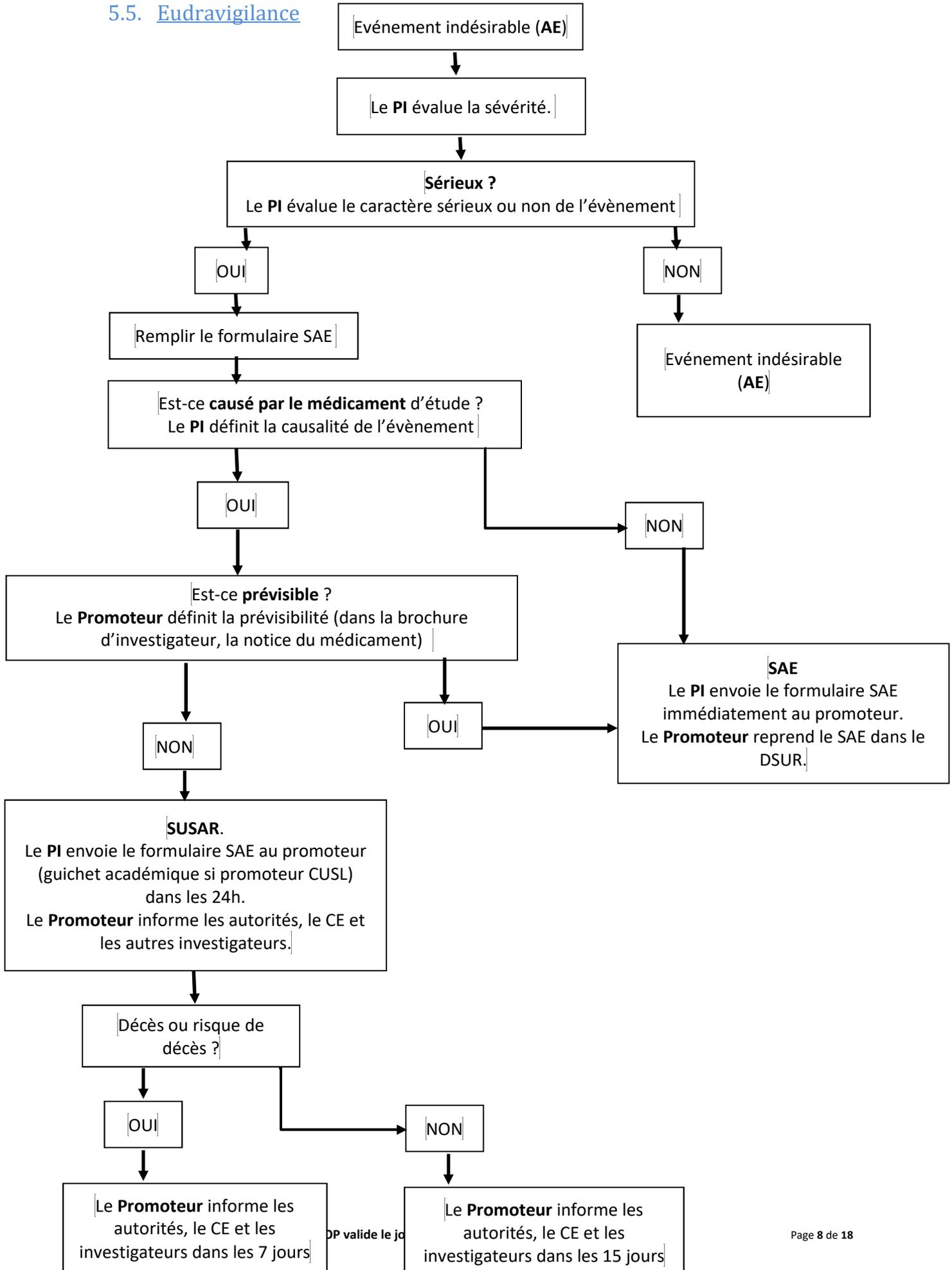
Documents à soumettre :

- CTA modifié
- Protocole et autres documents modifiés : avec suivi des modifications
- Autres informations utiles pour justifier les modifications apportées
- Lettre type pour l'AFMPS (AAHRPP-FORM-073 à adapter)
- Accusé de réception (CEHF-FORM-104) pour le CEHF

Pour l'AFMPS :

- Noms des différents documents : **Numéro Eudract-Nom du fichier.pdf**
- Préparer un fichier zip contenant l'ensemble des documents à soumettre.
- Créer un « new delivery file » (fichier de livraison/soumission) : <https://cespportal.hma.eu/delivery/create#>
- Soumettre le fichiers zip contenant les documents et le new delivery file via le portail européen cesp

5.5. Eudravigilance



5.5.1. EVENEMENTS INDESIRABLES (AE)

- **L'investigateur :**

1. Identifie de façon continue, enregistre et notifie les effets et événements indésirables.
2. Évalue dès leur apparition, les effets et événements indésirables par rapport à :
 - le caractère sérieux
 - la causalité
 - le degré d'intensité (sévérité)
3. Suit les effets et événements indésirables jusqu'à leur résolution.

Le caractère *sérieux et inattendu* d'un effet sert de guide pour définir le type de déclaration à faire aux autorités réglementaires et au comité d'éthique. Il est de la responsabilité du Promoteur de déterminer si l'effet indésirable rapporté est imprévisible ou inattendu.

- **Le Promoteur** (médecin responsable de l'essai) :

1. Définit la prévisibilité des événements indésirables selon les Informations de Référence sur la Sécurité (IRS). Les IRS sont incluses dans la notice ou la brochure investigateur du médicament. Si des informations sur la prévisibilité ont été mises à disposition par l'investigateur effectuant la notification, elles doivent être prises en compte par le promoteur.
2. Tient un registre de tous les événements indésirables (adverse events) rapportés par les investigateurs.
3. Évalue de façon continue la sécurité du médicament et décide si nécessaire de la levée du caractère aveugle du traitement appliqué (uniquement en cas de nécessité pour la sécurité du participant).
4. Est responsable de la notification rapide à tous les investigateurs, comité d'éthique principal et autorités compétentes des découvertes qui pourraient influencer négativement la santé des sujets, avoir un impact sur la conduite de l'étude ou modifier l'autorisation donnée par les autorités compétentes de continuer l'étude.

Pour rappel, dans certains cas prédéfinis dans le protocole et/ou le contrat avec le fournisseur du médicament à l'étude, une partie de ces tâches peut être prise en charge par le titulaire de l'AMM (ou du brevet lorsque le médicament n'est pas encore enregistré) s'il n'est pas le promoteur de l'étude.

5.5.2. SAE

L'investigateur évalue :

- le caractère sérieux
- la Causalité (le degré de causalité déterminé par celui-ci ne peut en tout cas pas être dégradé par le promoteur)
- le degré d'intensité (sévérité)

Le Promoteur définit la **prévisibilité** et détermine donc si le SAE devient un **SUSAR**.

L'investigateur/co-investigateur informe immédiatement (dans un délai très court qui ne doit en aucun cas dépasser 24 heures après la connaissance de l'événement) le promoteur de l'événement indésirable sérieux à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou

dans la brochure d'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés permettant au promoteur de réévaluer le rapport bénéfice / risque. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code.

L'investigateur utilise le formulaire standard **CIOMS SAE FORM** (AAHRPP-FORM-019) pour la transmission (selon les délais prévus dans le protocole) des SAE au promoteur.

Si l'événement n'est pas clôturé, le même formulaire est utilisé pour le suivi et doit comprendre les informations suivantes :

- description complète des réactions
- résultat
- en cas de décès : cause et relation avec le traitement à l'essai + rapport d'autopsie
- autres facteurs étiologiques pertinents
- date et heure de l'arrêt ou durée du traitement
- tests supplémentaires et/ou traitements nécessaires ainsi que leurs résultats

L'investigateur réalise le suivi jusqu'à résolution du SAE ou stabilisation si une résolution ne peut être atteinte.

L'investigateur est chargé de notifier tout événement indésirable sérieux qui concerne des participants qu'il traite dans le contexte de l'essai clinique. L'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les participants pour détecter des SAE une fois l'essai terminé, sauf indication contraire dans le protocole. Les SAE subis par un participant après la fin du traitement doivent être notifiés au promoteur si l'investigateur a connaissance de ces derniers.

Les effets indésirables sérieux et attendus doivent être envoyés par le détenteur de l'AMM dans les 15 jours.

En cas de décès, quelle qu'en soit la cause, l'investigateur informe simultanément le promoteur et le Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire.

Remarque :

- Si l'essai clinique se déroule en double aveugle, l'investigateur évalue le caractère sérieux, la causalité et le caractère attendu de l'événement comme si le patient recevait le médicament actif. S'il s'agit d'un SUSAR potentiel, l'aveugle est levé et un rapport est envoyé par le promoteur aux autorités uniquement si le patient bénéficiait du principe actif. Dans n'importe quel cas où la levée de l'aveugle est effectuée, le centre doit avertir le plus rapidement possible le promoteur. Les modalités de levée de l'aveugle doivent être systématiquement prévues dans le protocole et documentées par l'investigateur.

5.5.3. SUSAR

Un **SUSAR** est avant tout un **SAE** mais il est aussi **inattendu** et **possiblement lié** au médicament de l'essai clinique. **Les exigences relatives au SAE s'appliquent donc au SUSAR.**

L'investigateur doit aussi rapporter au promoteur (assimilés aux SUSAR) :

- les rapports individuels d'effets indésirables attendus à l'issue inattendue (**sévérité** inattendue)
- une augmentation cliniquement importante dans la **fréquence** de survenue d'effets indésirables attendus
- des SUSAR qui apparaissent après la fin de participation du patient à l'essai (exemple : apparition de cancers, malformations foetales...)
- toute information clinique ou non clinique qui pourrait influencer négativement la sécurité du patient (manque d'efficacité par exemple).
- les SUSAR associés au comparateur suivent les mêmes exigences que s'ils sont associés au médicament expérimental.
- un SUSAR associé à un placebo (réaction à un excipient ou à une impureté par exemple) doit également être notifié.

Les SUSAR doivent être notifiés à l'EudraVigilance **par le promoteur** dans les 7 jours (suivi des informations avec des détails dans un délai supplémentaire de 8 jours).

Dans le cas d'un promoteur CUSL, le médecin responsable doit donc compléter le formulaire de déclaration des SUSAR (AAHRPP-FORM-019) et l'envoyer au CTC. C'est le CTC qui se charge de notifier les SUSAR à l'EudraVigilance (responsible person for EudraVigilance) via le site EV Web : <https://eudravigilance-human.ema.europa.eu>

Remarques : il n'a pas d'obligation d'informer le détenteur de l'AMM. Les autorités compétentes informent le détenteur de l'AMM de manière anonyme s'il n'est pas le promoteur.

5.6. Rapports annuels

5.6.1. Rapport annuel

Les rapports annuels (CEHF-FORM-110) sont sous la responsabilité de l'**investigateur** et doivent être envoyés annuellement au CEHF.

5.6.2. DSUR

Objectif : évaluation annuelle de la sécurité des participants à un essai clinique.

Il se compose de 3 parties :

- 1) analyse de sécurité des participants à l'étude
- 2) liste des événements indésirables sérieux (SAR) et des SUSAR.
- 3) tableau de synthèse des événements indésirables sérieux (SAR) et des SUSAR.

Les DSUR sont sous la responsabilité du **promoteur**. Le médecin responsable de l'essai clinique doit envoyer annuellement les DSUR à l'AFMPS, au CEHF et dans chaque pays où a lieu l'essai clinique :

- CEHF : le template (AAHRPP-FORM-018) doit être complété par le promoteur et envoyé au CEHF via le mail : commission.ethique-saintluc@uclouvain.be
- AFMPS : soumission des documents suivants via le portail cesp
 - Modèle (AAHRPP-FORM-018) doit être complété, signé par le médecin responsable (ou la personne responsable désignée par lui) et envoyé en word (afin de permettre les copier-coller)
 - Lettre d'accompagnement signée (AAHRPP-FORM-028)

Le DSUR doit être envoyé annuellement au plus tard le dernier jour du mois précédent le mois d'acceptation du premier essai par une autorité compétente d'un état membre de l'Union Européenne ou, pour les essais de courte durée (< 6 mois), 90 jours après la fin de l'essai. Le DSUR doit être réalisé même s'il n'y a encore aucune inclusion de patients dans l'étude.

5.7. Notification de fin d'essai clinique à l'AFMPS

Pour notifier la fin d'un essai clinique médicamenteux, le **Promoteur** complète et signe le document de notification de fin essai clinique AFMPS (essais cliniques médicamenteux).

Le guichet central académique se charge de soumettre ce document via le portail CESP.

5.8. Encodage des résultats de l'essai clinique

L'encodage des résultats se fait via l'EudraCT: <https://eudract.ema.europa.eu/results-web/>
L'**investigateur** complète le document (AAHRPP-FORM-015) en l'envoie au guichet académique du CTC (primary user).

Pour devenir le « primary user », le document d'autorisation de gérer l'encodage des résultats, disponible sur le site de l'EudraCT doit être complété et soumis via l'EudraCT. L'autorisation d'encoder les résultats est donnée via l'EudraCT par mail endéans 5 jours ouvrables.

Un compte EMA est nécessaire.

Pour créer un compte EMA :

<https://register.ema.europa.eu/identityiq/login.jsf?prompt=true> - « Create a new EMA account ».

Pour assigner un utilisateur back-up (result user) à l'encodage d'un essai clinique :

- Primary user doit assigner une personne à l'essai clinique
- L'utilisateur doit approuver le rôle afin de pouvoir faire les modifications

6. DISTRIBUTION

Cette procédure est à diffusion

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

7. RÉFÉRENCES

AAHRPP\DOMAIN 1 : ORGANIZATION\Standard I-3: The Organization's transnational research activities are consistent with the ethical principles set forth in its Human Research Protection Program and meet equivalent levels of parti...,

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

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.B. In studies where Sponsors conduct research site monitoring visits or conduct monitoring activities remotely, the Organization has a written agreement with the Sponsor that the Spons...,

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.C. When the Sponsor has the responsibility to conduct data and safety monitoring, the Organization has a written agreement with the Sponsor that addresses provisions for monitoring the...,

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.E. When participant safety could be directly affected by study results after the study has ended, the Organization has a written agreement with the Sponsor that the Researchers or Orga...,

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.A. Researchers and Research Staff are qualified by training and experience for their research roles, including knowledge of applicable laws, regulations, codes, and guidance; relevan...,

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.C. Researchers and Research Staff follow the requirements of the research plan or protocol and adhere to the policies and procedures of the Organization and to the determinations of ...,

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...

AAHRPP-FORM-003 Formulaire déclaration assurance promoteur CUSL

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

AAHRPP-FORM-015 Template éléments à encoder registre européen (études médicamenteuses)

AAHRPP-FORM-018 Template DSUR

AAHRPP-FORM-019 Template SAE Form

AAHRPP-FORM-028 Lettre type DSUR essai médicamenteux

AAHRPP-FORM-035 Formulaire conflits intérêts

AAHRPP-FORM-073 AFMPS - Lettre type pour essai médicamenteux

AAHRPP-DSQ-111 Checklist documents soumission étude académique

AAHRPP-SOP-061 Procédure accès formations podcastées (Podicampus)

CEHF-DOE-092 DIC_ICF_ étude interventionnelle_Adulte_modèle_FR NL EN

CEHF-FORM-104 Accusé_réception_EN

CEHF-FORM-110 Template rapport annuel_FR EN

CEHF-DOE-118 Declaration end trial medicinal product AFMPS

Communication de la Commission — Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain («CT-3») (2011/C 172/01)

|

|

8. DÉFINITIONS ET ABRÉVIATIONS

8.1. ABREVIATIONS UTILISEES

AE = ADVERSE EVENT

AFMPS = AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS ET PRODUITS DE SANTE

AMM = AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CEHF = COMITÉ D'ETHIQUE HOSPITALO-FACULTAIRE

CTA = CLINICAL TRIAL APPLICATION

CTC = CLINICAL TRIAL CENTER

DSUR = DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORTS

IMP = INVESTIGATIONAL MEDICINE PRODUCT

IRS = INFORMATIONS DE REFERENCE SUR LA SECURITE

PI = INVESTIGATEUR PRINCIPAL

SAE = SERIOUS AE

SAR = SUSPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION

8.2. DEFINITIONS

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

IMP = INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT (= Médicament expérimental): principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;

AE = ADVERSE EVENT (= Evénement indésirable) : toute manifestation nocive chez un patient ou un participant au groupe traité dans une expérimentation qui n'est **pas nécessairement liée au traitement**.

ADR = ADVERSE DRUG REACTION (= 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. La **causalité** d'un effet indésirable par rapport au médicament est **au minimum suspectée**.

UADR = UNEXPECTED ADVERSE DRUG REACTION (= 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 (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). La différence entre l'UADR et le SUSAR dépend du degré de gravité de l'effet indésirable.

SAE = SERIOUS ADVERSE EVENT / SAR = SERIOUS ADVERSE REACTION = Evénement indésirable sérieux ou effet indésirable sérieux :

- qui entraîne la mort ou,
- met en danger la vie du participant ou,

- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation ou,
- provoque un handicap ou une incapacité importants et durables ou,
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales et ceci, lorsqu'il s'agit d'un essai, quelle que soit la dose.

SUSAR = SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION (= SUSPICION D'EFFET INDÉSIRABLE SÉRIEUX ET INATTENDU) :

3 CONDITIONS SONT NÉCESSAIRES PAR RAPPORT À LA DÉFINITION DU SUSAR :

- sérieux (intensité définie par l'investigateur)
- inattendu : dont la nature ou la gravité ne concordent pas avec les informations relatives au produit fournies par le promoteur
- causalité suspectée par rapport au médicament et définie par l'investigateur

LES SUSAR PEUVENT AUSSI ÊTRE DES EFFETS INDÉSIRABLES **ATTENDUS** MAIS AYANT :

- UNE **ISSUE INATTENDUE** (EX DÉCÈS) OU
- UNE AUGMENTATION CLINIQUEMENT IMPORTANTE DE LA **FRÉQUENCE** DE SURVENUE D'EFFETS INDÉSIRABLES ATTENDUS OU
- UNE **GRAVITÉ** INHABITUELLE OU
- UNE **EFFICACITÉ INSUFFISANTE** DANS LES MALADIES À PRONOSTIC VITAL.

EVALUATION DU LIEN DE CAUSALITÉ

ALGORITHME D'IMPUTABILITÉ EMPLOYÉ PAR LE CENTRE COLLABORATEUR DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ POUR LA PHARMACOVIGILANCE – UPPSALA-SUÈDE ([HTTP://WWW.WHO-UMC.ORG/DYNPAGE.ASPX?ID=22682](http://www.who-umc.org/dynpage.aspx?id=22682))

- **Certain (certain)** : un événement clinique, y compris une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai plausible à la suite de l'administration d'un médicament et qui ne peut être expliqué par une maladie concomitante ou d'autres médicaments ou produits chimiques. La réaction au retrait du médicament (cessation du traitement) doit être cliniquement plausible. L'événement doit être définitivement lié au produit sur le plan pharmacologique ou clinique. Une méthode satisfaisante de reprise du traitement doit être employée afin de constater si le même effet se reproduit.

- **Probable (probable/likely)**: un événement clinique, y compris une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai raisonnable à la suite de l'administration du médicament et que l'on ne peut vraisemblablement pas imputer à une maladie concomitante ou à d'autres médicaments ou produits chimiques. La réaction au retrait du médicament (cessation du traitement) doit être cliniquement raisonnable. Il n'est pas nécessaire d'avoir de l'information sur la reprise du traitement pour que l'événement corresponde à cette définition.

- **Possible (possible)** : un événement clinique, y compris une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai raisonnable à la suite de l'administration du médicament, mais qui pourrait aussi être expliqué par une maladie concomitante ou un autre médicament ou produit chimique. L'information sur le retrait du médicament peut être absente ou peu claire.

- **Improbable (unlikely)** : un événement clinique, y compris une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient, après l'administration du médicament, dans un délai qui rend le lien causal improbable. D'autres médicaments, produits chimiques ou maladies sous-jacentes peuvent constituer des explications plausibles.

- **Conditionnel/non classé (conditional/unclassified)** : un événement clinique, y compris une anomalie dans un examen de laboratoire, déclaré comme étant un effet indésirable et sur lequel il est essentiel d'avoir plus d'information pour pouvoir effectuer une bonne évaluation ou pour lequel d'autres données sont à l'étude.

- **Non évaluable/non classable (unassessable/unclassifiable)** : une déclaration laissant supposer un effet indésirable sur lequel on ne peut se prononcer parce qu'on dispose de renseignements insuffisants ou contradictoires, qu'il est impossible de compléter ou de vérifier.

CIH, 1995, E2A, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide (1995 Santé Canada).

http://www.chumtl.qc.ca/userfiles/Image/CENTRE_RECHERCHE/CRCHUM/Documentations/MONs/MON_14_nov06.pdf

- **Evaluation de l'intensité** : L'intensité (« *severity* ») d'un effet peut être classée comme **légère, modérée ou sévère (« mild, moderate, severe »)**, selon des critères le plus souvent spécifiés dans le protocole. Cependant, l'importance médicale de l'effet en soi peut être mineure, cet effet ne demandant pas une déclaration immédiate au promoteur et agences réglementaires applicables s'il y a lieu.

Les termes *sérieux* et *sévère* ne sont donc pas synonymes.

- **Evaluation du caractère sérieux ou non** : L'effet est classé comme **sérieux (« serious »)** s'il est associé à des effets qui menacent la vie ou les fonctions physiologiques du sujet ou, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation ou, provoque un handicap ou une incapacité importants et durables ou, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales.

Le caractère sérieux d'un effet sert de guide pour définir s'il doit être signalé.

- **Evaluation du caractère attendu ou non** : L'effet indésirable est classé comme **imprévisible ou inattendu (« unexpected »)** si, selon sa nature ou son intensité, celui-ci n'est pas rapporté dans la « Brochure de l'investigateur » (pour un produit de recherche non approuvé) ou le feuillet d'information sommaire (pour un produit approuvé).

Annexe 1

IS IT A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?				
This algorithm and its endnotes will help you answer that question. Please start in column A and follow the instructions. Additional information is provided in the notes at the end of the table. If you have doubts about the answer to any of the questions contact the clinical trials unit of your competent authority.				
A	B	C	D	E
A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?				A NON-INTERVENTIONAL CLINICAL TRIAL?
Is it a medicinal product (MP)? ⁱ	Is it not a medicinal product?	What effects of the medicine are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?
<p>If you answer no to <u>all</u> the questions in column A, the activity is not a clinical trial on a MP.</p> <p>If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column B.</p>	<p>If you answer yes to the question below in column B the activity is not a clinical trial on a MP.</p> <p>If you answer no to this question below go to column C.</p>	<p>If you answer no to <u>all</u> the questions in column C the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC.</p> <p>If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column D.</p>	<p>If you answer no to <u>all</u> the questions in column D the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC.</p> <p>If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column E.</p>	<p>If you answer yes to <u>all</u> these questions the activity is a non-interventional trial which is outside the scope of Directive 2001/20/EC. If your answers in columns A,B,C & D brought you to column E and you answer no to <u>any</u> of these questions the activity is a clinical trial within the scope of the Directive.</p>
<p>A.1 Is it a substanceⁱⁱ or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings ?</p> <p>A.2 Does the substance function as a medicine? i.e. can it be administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis or is otherwise administered for a medicinal purpose?</p> <p>A.3 Is it an active substance in a pharmaceutical form?</p>	<p>B.1 Are you <u>only</u> administering any of the following substances?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Human whole bloodⁱⁱⁱ; • Human blood cells; • Human plasma; • Tissues except a somatic cell therapy medicinal product^{iv}; • A food product^v (including dietary supplements) not presented as a medicine; • A cosmetic product^{vi} • A medical device 	<p>C.1 To discover or verify/compare its clinical effects?</p> <p>C.2 To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics?</p> <p>C.3 To identify or verify/compare its adverse reactions?</p> <p>C.4 To study or verify/compare its absorption, distribution, metabolism or excretion?</p>	<p>D.1 To ascertain or verify/compare the efficacy^{vii} of the medicine?</p> <p>D.2 To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?</p>	<p>E.1 Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the Member State concerned?</p> <p>E.2 Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation?</p> <p>E.3 Does the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy fall within current practice and is not decided in advance by a clinical trial protocol^{viii}?</p> <p>E.4 Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study?</p> <p>E.5 Will no diagnostic or monitoring procedures be applied to the patients included in the study, other than those which are applied in the course of current practice?</p> <p>E.6 Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?</p>