

Gestion des SAE/SUSAR par le CEHF

N° de référence : [CEHF-SOP-033]

[Commission d'éthique hospitalo-facultaire]

Version : [4.0]

Date d'application : [08/03/2023]

1. OBJET DE LA PROCÉDURE

Cette procédure a pour objectif de définir la notion d'évènement indésirable au cours d'une étude clinique, et de décrire la procédure de notification et de gestion des effets indésirables graves.

2. DOMAINE D'APPLICATION

[Commission d'Ethique Hospitalo-Facultaire (CEHF)]

3. DESCRIPTION

3.1. Contenu

1.	Objet de la procédure	1
2.	Domaine d'application	1
3.	Description	1
3.1.	Contenu	1
3.2.	Définitions	2
3.3.	Etudes soumises selon la loi belge du 07 mai 2004 :	2
3.3.1.	Bases légales de notifications des effets indésirables :	2
3.3.2.	Gestion administrative des effets indésirables graves :	4
3.3.3.	Evaluation scientifique des effets indésirables graves :	4
3.3.4.	Rapport à envoyer à la FDA dans le cas d'études soumises aux réglementations FDA (IND ou IDE) :	5
3.4.	Etudes CTR – soumises selon la loi belge du 07 mai 2017 (cf CEHF-DSQ-054!)	5
3.4.1.	Bases légales de notifications des effets indésirables :	5
3.4.2.	Gestion administrative des effets indésirables graves	6
3.4.3.	Evaluation scientifique des effets indésirables graves :	6
3.5.	Etudes MDR – selon la loi belge du 22 décembre 2020	7
3.5.1.	Bases légales de notifications des effets indésirables :	7
3.5.2.	Gestion administrative des effets indésirables graves :	7
3.5.3.	Evaluation scientifique des effets indésirables graves :	7
4.	Distribution	8
5.	Références	8

3.2. Définitions

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 (SAE¹) : 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*" (SUSAR²) ajoute à la définition précédente la notion de suspicion de relation à l'étude.

3.3. Etudes soumises selon la loi belge du 07 mai 2004 :

3.3.1. Bases légales de notifications des effets indésirables :

- Loi belge du 07 mai 2004 (cf CEHF-DSQ-054¹) :

- CHAPITRE XV. Art. 27
« § 1er. L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure destinée à l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants sont identifiés par un numéro de code. § 2. Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole. § 3. En cas de décès notifié d'un participant, l'investigateur communique au promoteur et au comité d'éthique agréé tous les renseignements complémentaires demandés. § 4. Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis au ministre à sa demande si (l'expérimentation) est conduit en Belgique. »
- CHAPITRE XVI. Art. 28
« § 1er. 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 et aux autorités compétentes de tous les Etats membres concernés en cas d'essai ainsi qu'au comité d'éthique 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, et que des informations pertinentes concernant les suites soient ensuite communiquées dans un nouveau délai de 8 jours. Toutes les suspicions d'autres effets indésirables graves

¹ SAE : *Serious adverse event* / Événement indésirable grave ou effet indésirable grave

² SUSAR : *Suspected unexpected severe adverse reaction* / Effet indésirable grave inattendu et suspect

inattendus sont notifiées au ministre et aux autorités compétentes de tous les Etats-membres concernés en cas d'essai clinique, ainsi qu'au comité d'éthique 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. Le ministre enregistre toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus qui ont été portées à sa connaissance. Le promoteur informe également les autres investigateurs. »

« § 2. Une fois par an, pendant toute la durée de l'expérimentation, le promoteur fournit au ministre et au comité d'éthique en Belgique ainsi qu'à ceux des Etats 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. »

« § 3. Le ministre veille à ce que toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental qui ont été portées à sa connaissance soient immédiatement enregistrées dans une banque européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des Etats membres, à l'Agence européenne et à la Commission. L'information notifiée par le promoteur est mise à la disposition des autorités compétentes des Etats membres par l'Agence européenne. »

	INVESTIGATEUR		SPONSOR	
	rôle	délais	rôle	délais
AE³	Collecte, enregistre, évalue, suit jusqu'à résolution.	<i>En continu</i>	Tient un registre	<i>En continu</i>
SAE⁴	Définit si c'est un SUSAR ou pas. Informe le promoteur	<i>Immédiatement (24h selon protocole)</i>	Transmet au détenteur de l'AMM ⁵	<i>Immédiatement</i>
DECES	Informe le promoteur et le comité d'éthique principal	<i>Immédiatement (24h selon protocole)</i>	Transmet au détenteur de l'AMM	<i>Immédiatement</i>
SUSAR⁶	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>
DSUR⁷	-		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, 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^{II}) et un document pour le rapport de sécurité annuel (AAHRPP-FORM-018, Template of Development Safety Update Report^{III}).

³ AE : *Adverse event* / Événement ou effet indésirable

⁴ SAE : *Serious adverse event* / Événement indésirable grave ou effet indésirable grave

⁵ AMM : Autorisation de Mise sur le Marché / *Marketing Authorization*

⁶ SUSAR : *Suspected unexpected severe adverse reaction* / Effet indésirable grave inattendu et suspect

⁷ DSUR : *Development Safety Update Report* / Rapport de sécurité annuel

3.3.2. Gestion administrative des effets indésirables graves :

- Réception du SUSAR⁸ par e-mail ;
- Envoi d'un accusé de réception, si requis ;
- Vérification du pays dans lequel est survenu l'évènement (seuls les SUSAR ayant eu lieu en Belgique sont enregistrés par le CEHF⁹) ;
- Enregistrement du SUSAR ainsi que de la lettre d'accompagnement dans le Z, où les SUSAR sont triés par date de réception.

3.3.3. Evaluation scientifique des effets indésirables graves :

Sur demande spécifique de l'investigateur principal concerné ou de l'AFMPS, le dossier peut être 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 (cf CEHF-DSQ-054¹):

- 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 comité d'éthique (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'AFMPS¹⁰ s'il y a lieu (essai interventionnel).

⁸ SUSAR : *Suspected unexpected severe adverse reaction* / Effet indésirable grave inattendu et suspect

⁹ CEHF : Commission d'Ethique Hospitalo-Facultaire

¹⁰ AFMPS : agence fédérale des médicaments et des produits de santé / *FAMHP : federal agency for medicines and health products*

- Le CEHF peut demander au promoteur de s'assurer que les participants soient informés de nouvelles données pouvant influencer leur souhait de continuer à participer à l'étude.

3.3.4. Rapport à envoyer à la FDA¹¹ dans le cas d'études soumises aux réglementations FDA (IND¹² ou IDE¹³):

Le code 21 CFR 56.108(b)^{IV} exige que le CEHF¹⁴ 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.

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 peuvent être envoyés aux adresses suivantes :

- Pour les médicaments : CDER-OSI-GCPRreferrals@fda.hhs.gov
- Pour les produits biologiques : CBERBIMONotification@fda.hhs.gov
- Pour les dispositifs médicaux : bimo@cdrh.fda.gov

3.4. Etudes CTR¹⁵ – soumises selon la belge du 07 mai 2017 (cf CEHF-DSQ-054¹)

3.4.1. Bases légales de notifications des effets indésirables :

- Règlement européen UE n°536/2014 (cf CEHF-DSQ-054¹):

« Chapitre VII – Article 40. Base de données électronique pour les notifications de sécurité :
1. L'Agence européenne des médicaments établie par le règlement (CE) no 726/2004 (ci-après dénommée « Agence ») constitue et tient à jour une base de données électronique pour les notifications prévues aux articles 42 et 43. Cette base de données constitue un module de la base de données visée à l'article 24 du règlement (CE) no 726/2004 (ci-après dénommée « base de données Eudravigilance »).

2. L'Agence élabore, en collaboration avec les États membres, un formulaire standard en ligne structuré pour la notification par les promoteurs de suspicions d'effets indésirables graves et inattendus à la base de données visée au paragraphe 1. 27.5.2014 L 158/36 Journal officiel de l'Union européenne »

« Chapitre VII – Article 44. Évaluation par les États membres :

1. L'Agence transmet par voie électronique aux États membres concernés les informations notifiées conformément aux articles 42 et 43.

2. Les États membres coopèrent à l'évaluation de ces informations conformément aux articles 42 et 43. La Commission peut, par voie d'actes d'exécution, définir et modifier les règles régissant une

¹¹ FDA : Food and Drug Administration

¹² IND : Investigational New Drug Application

¹³ IDE : Investigational Device Exemption

¹⁴ CEHF : Commission d'Éthique Hospitalo-Facultaire

¹⁵ CTR : clinical trials regulation

telle coopération. Ces actes d'exécution sont adoptés en conformité avec la procédure d'examen visée à l'article 88, paragraphe 2.

3. Le comité d'éthique responsable est associé à l'évaluation des informations visée aux paragraphes 1 et 2, si le droit de l'État membre concerné le prévoit. »

- Advice for ECs safety assessment (17 mars 2022)^V

« La loi belge du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain ne stipule pas que les comités d'éthique doivent être impliqués dans l'évaluation des SUSAR¹⁶ et des ASR (Annual Safety Report), par conséquent, il n'y a pas d'obligation légale en vertu du CTR¹⁷ pour les comités d'éthique d'être impliqués dans l'évaluation.

Dans le modèle actuel du CTIS¹⁸ pour la Belgique, les comités d'éthique et le Collège n'ont pas accès aux SUSAR ni aux ASR¹⁹. Seule l'AFMPS²⁰ a accès aux ASR dans CTIS et aux SUSAR dans EudraVigilance. Lorsque la Belgique se voit attribuer le saMS (safety-Member State) pour un IMP²¹, le point de contact national de l'AFMPS coordonnera l'évaluation de la sécurité. »

« Le board du CT Collège considère que les comités d'éthique n'ont pas de rôle formel dans l'évaluation des SUSAR et des ASR car cette responsabilité ne leur est pas attribuée par la législation belge actuelle. »

3.4.2. Gestion administrative des effets indésirables graves

Néant.

Sur base des éléments précités (cfr 3.4.1), le CEHF²² n'est pas en charge de l'évaluation de la sécurité des participants au cours des essais cliniques CTR qu'il a analysés, ni pour ceux se déroulant sur le site des Cliniques Universitaires Saint Luc (CUSL) ; les SUSAR ni les DSUR²³ ne lui étant notifié dans aucun des deux cas.

3.4.3. Evaluation scientifique des effets indésirables graves :

Selon la loi belge du 07 mai 2017, les SUSAR liés à une étude CTR se déroulant en Belgique sont évalués uniquement par l'AFMPS.

Toutefois, il est à noter que le comité d'éthique évaluateur a accès dans CTIS à d'autres informations relatives à la sécurité de l'essai clinique, et qui peuvent être consultées si cela est jugé nécessaire. Il s'agit notamment d'événements indésirables graves, de manquements graves et de mesures de sécurité urgentes. Si les comités d'éthique ont des questions pour le promoteur ou des préoccupations concernant ces informations, ils peuvent les transférer, via le Collège, à l'AFMPS.

En outre, via des modifications substantielles, les comités d'éthique recevront également pour évaluation toutes les mises à jour de la Brochure de l'Investigateur, en ce compris la mise à jour des effets indésirables attendus.

Enfin, si elle le juge nécessaire, l'AFMPS peut prendre contact avec le comité d'éthique évaluateur pour un SUSAR particulier afin d'entamer une évaluation concertée.

¹⁶ SUSAR : *Suspected unexpected severe adverse reaction* / Effet indésirable grave inattendu et suspect

¹⁷ CTR : clinical trials regulation

¹⁸ CTIS : *Clinical Trials Information System* – Base de données européenne pour les études CTR

¹⁹ ASR : *Annual Safety Report*

²⁰ AFMPS : agence fédérale des médicaments et des produits de santé / *FAMHP : federal agency for medicines and health products*

²¹ IMP : *investigational medicinal product*

²² CEHF : Commission d'Éthique Hospitalo-Facultaire

²³ DSUR : *Development Safety Update Report* / Rapport de sécurité annuel

3.5. Etudes MDR²⁴ – selon la loi belge du 22 décembre 2020

3.5.1. Bases légales de notifications des effets indésirables :

- Règlement européen UE 2017-745 (cf CEHF-DSQ-054¹):

« Art.33. Base de données européenne sur les dispositifs médicaux :

1. La Commission met à jour et gère la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed). »

« 2. Les systèmes électroniques suivants font partie d'Eudamed²⁵:

(...)

e) le système électronique relatif aux investigations cliniques visé à l'article 73;

f) le système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation visé à l'article 92;

g) le système électronique relatif à la surveillance du marché visé à l'article 100. » (...)

- Loi belge du 22 décembre 2020 (cf CEHF-DSQ-054¹) : Section 3- Traitement des données :

« Art.70. L'AFMPS est le responsable du traitement de données Vigilance ».

3.5.2. Gestion administrative des effets indésirables graves :

Néant.

Il est cependant à noter que le terme SUSAR²⁶ n'est pas utilisé dans le règlement européen MDR. Les incidents graves étant uniquement repris sous l'appellation SAE²⁷.

Par ailleurs, seule l'AFMPS²⁸ ayant accès aux données de vigilance (SAE) sur Eudamed, ces informations ne sont pas notifiées au comité d'éthique évaluateur.

Exception : dans le cas particulier des études tombant sous l'Art.82 MDR (études soumises uniquement au CEHF²⁹ – cfr CEHF-DSQ-043^{VI}), le Sponsor doit notifier le comité d'éthique évaluateur en cas de survenue de SAE. Le SAE est alors enregistré sur le serveur « Z », dans le fichier de l'étude concernée. L'évaluation scientifique reste cependant de la responsabilité de l'AFMPS.

3.5.3. Evaluation scientifique des effets indésirables graves :

Selon la loi belge du 22 décembre 2020, les SAE liés à une étude MDR se déroulant en Belgique sont uniquement évalués par l'AFMPS.

Si elle l'estime nécessaire, l'AFMPS peut communiquer un SAE au comité d'éthique évaluateur pour entamer une évaluation concertée du SAE.

²⁴ MDR : [Medical Device Regulation](#)

²⁵ EUDAMED : European Database on Medical Devices

²⁶ SUSAR : *Suspected unexpected severe adverse reaction* / Effet indésirable grave inattendu et suspect

²⁷ SAE : *Serious adverse event* / Evénement indésirable grave ou effet indésirable grave

²⁸ AFMPS : agence fédérale des médicaments et des produits de santé / *FAMHP : federal agency for medicines and health products*

²⁹ CEHF : Commission d'Ethique Hospitalo-Facultaire

4. DISTRIBUTION

Cette procédure est à diffusion

Publique

Restreinte à l'unité/entité/département

5. RÉFÉRENCES

|

ⁱ CEHF-DSQ-054_Liste des Lois, Arrêtés Royaux, Directives Européennes et normes de qualité en vigueur
List of Laws, Royal Decrees, European Directives and quality standards in force

ⁱⁱ AAHRPP-FORM-019_Template SAE SUSAR form

ⁱⁱⁱ AAHRPP-FORM-018_Template of Development Safety Update Report

^{iv} 21 CFR 56.108(b) : Code of federal Regulations on institutional review board (IRB) functions and regulations

^v Advice for ECs_safety assessment_(17 mars 2022) – édité par le CT College

^{vi} CEHF-DSQ-043_Processus CEHF