

0	SOMMAIRE	
1	OBJECTIF(S) ET CHAMP D'APPLICATION	2
1.1.	OBJECTIF(S)	2
1.2.	CHAMP D'APPLICATION	2
1.3.	SUIVI D'UNE ETUDE	2
2	ABREVIATIONS ET DEFINITIONS	2
3	RESPONSABILITES	4
3.1.	RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR DE TOUTE ETUDE INTERVENTIONNELLE MEDICAMENTEUSE OU ETUDIANT UN DISPOSITIF MEDICAL :	4
3.1.1.	ADVERSE EVENT	5
3.1.2.	SERIOUS ADVERSE EVENT	5
3.1.3.	SUSAR	
3.2.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR COMMERCIAL OU ACADEMIQUE D'UNE ETUDE INTERVENTIONNELLE MEDICAMENTEUSE OU ETUDIANT UN DISPOSITIF MEDICAL:	6
3.2.1.	ADVERSE EVENT	6
3.2.2.	SERIOUS ADVERSE EVEN	6
3.2.3.	SUSAR	
3.3.	RESPONSABILITES DU CETH DU GHDC	7
4	PRECAUTIONS ET SECURITE	9
4.1	PRECAUTIONS CONTRE LES RISQUES	9
4.2	PRECAUTIONS ENVERS L'ENVIRONNEMENT	9
5	MATERIEL / RESSOURCES	9
6	METHODE	10
6.1	DESCRIPTION	10
6.2	GESTION EN MODE DEGRADE	10
7	ANNEXES	10
7.1	DOCUMENTATION ASSOCIEE	10
7.2	REFERENCES	11
8	FORMATION	11
9	HISTORIQUE DES MODIFICATIONS	11
10	RESUME	11

1 Objectif(s) et champ d'application

1.1. Objectif(s)

La procédure décrit les obligations liées à la pharmacovigilance de tout essai clinique médicamenteux ou comportant un dispositif médical.

1.2. Champ d'application

Cette procédure concerne les essais cliniques médicamenteux ou comportant un dispositif médical pour lesquels le Comité d'Ethique (CEth) du GHdC est :

- Comité d'Ethique Central
- Comité d'Ethique Local

Cette procédure ne concerne pas les études observationnelles.

1.3. Suivi d'une étude

Cette procédure s'inscrit, avec d'autres procédures, dans le suivi des études prospectives interventionnelles. Se référer à la procédure de soumission du rapport annuel et à la procédure de fin d'une étude prospective interventionnelle.

2 Abréviations et définitions

Abréviations

ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
AFMPS	Agence Fédérale pour les Médicaments et les Produits de Soins
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CEC	Comité d'Ethique Central
CEL	Comité d'Ethique Local
CEth	Comité d'Ethique
DSUR	Development Safety Update Report
GCP	Good Clinical Practice
GHdC	Grand Hôpital de Charleroi
LEPH	Loi belge relative à l'expérimentation sur la personne humaine
SAE	Serious Adverse Event
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions
UADR	Unexpected adverse drug reaction

Définitions

- **Adverse Event (AE)** = événement indésirable (EI) : toute manifestation nocive chez un participant qui n'est pas nécessairement liée au traitement (exemple : une entorse sur le chemin de l'hôpital est un adverse event)
- **Adverse Drug Reaction (ADR)** = effet indésirable : toute réaction nocive et non désirée liée à un médicament expérimental ou un dispositif médical et, s'il s'agit d'un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée. La causalité d'un effet indésirable par rapport au médicament expérimental ou au dispositif médical doit au minimum être suspectée.
- **Unexpected Adverse Drug Reaction (UADR)** : effet indésirable inattendu 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.
- **Serious Adverse Event (SAE)** : événement indésirable grave : toute manifestation nocive ou non désirée, grave (voir ci-dessous), liée à une expérimentation
- **Suspected Unattended Serious Adverse Reaction (SUSAR)**: suspicion d'effet indésirable grave et inattendu:
 - Lien de cause à effet suspecté avec le médicament à l'étude (délai, non expliqué par une maladie concomitante, réaction à l'arrêt du médicament) ou le dispositif médical. La causalité est habituellement déterminée par l'investigateur
 - Grave :
 - Qui est responsable du décès ou met la vie en danger
 - Qui nécessite ou prolonge une hospitalisation
 - Qui provoque un handicap ou une incapacité importante ou durable
 - Qui entraîne une malformation congénitale
 - Inattendu : dont la nature, la fréquence ou la gravité ne concorde pas avec les effets indésirables attendus. Le caractère inattendu est généralement déterminé par le promoteur

ATTENTION : les SUSAR peuvent aussi être des événements attendus mais ayant une issue inattendue (par exemple le décès), ou augmentation importante de la

fréquence attendue d'effets indésirables attendus, ou une gravité inhabituelle, ou une efficacité insuffisante dans les maladies engageant le pronostic vital.

- **DSUR** : rapport annuel de sécurité évaluant la sécurité des participants et contenant la liste des SUSAR et des SAE

3 Responsabilités

Les Bonnes Pratiques Cliniques (GCP) attribuent des responsabilités spécifiques à l'investigateur et au promoteur, en ce qui concerne la pharmacovigilance.

Dans le protocole doivent être déterminés clairement :

- Le nom du promoteur et de l'investigateur ;
- Leurs responsabilités respectives ; dans certaines études non commerciales, il est possible que la firme pharmaceutique qui fournit le médicament ou le dispositif médical à l'étude gère la pharmacovigilance liée à ce produit ;
- Les modalités de rapport des événements indésirables ;
- La procédure de levée de l'insu en cas de SUSAR.

3.1. Responsabilités de l'investigateur de toute étude interventionnelle médicamenteuse ou étudiant un dispositif médical :

- **Enregistrer et présenter au promoteur des rapports sur les événements indésirables, selon les modalités décrites dans le protocole ;**
- Transmettre au CEth du GHdC le formulaire de rapport annuel, qu'il soit CEC ou CEL (voir procédure de rapport annuel, référence CEth-PO-010) ;
- Informer le promoteur de la décision du CEth GHdC ;
- Informer le participant de tout nouvel élément pouvant influencer sa sécurité durant ou après la fin de l'expérimentation ;
- Permettre l'audit de l'étude (visites de suivi par le moniteur de l'étude) ;
- Transmettre au CEth du GHdC (qu'il soit CEC ou CEL) les documents fournis par le promoteur en cas de fin d'étude, de suspension, d'arrêt prématuré ou d'arrêt temporaire de l'étude (voir procédure de fin d'étude, référence CEth-PO-008).

- En cas d'arrêt prématuré ou de la suspension de l'étude pour des raisons liées à l'investigateur ou à l'institution, informer le promoteur, l'institution et le CEth du GHdC des raisons justificatives (voir procédure de fin d'étude, référence CEth-PO-008).

3.1.1. Adverse Event

- Il les identifie de manière continue, les enregistre et les suit jusqu'à leur résolution
- Il en évalue la gravité, la causalité et éventuellement le caractère attendu

3.1.2. Serious Adverse Event

- Il en informe rapidement (dans les 24 heures) le promoteur
- Il évalue la causalité et éventuellement le caractère attendu ; s'il s'agit d'un SUSAR, l'insu sera levé, selon les modalités décrites dans le protocole
- Il en assure le suivi jusqu'à résolution ou stabilisation
- En cas de décès, quelle qu'en soit la cause, il informe également le Comité d'Ethique Central et Local.
- Une fois l'étude clôturée, il informe le promoteur des SAE dont il a eu connaissance

3.1.3. SUSAR

- Les exigences des SAE s'appliquent aux SUSAR
- Les SUSAR associés au comparateur ou au placebo doivent également être notifiés
- Sont assimilés aux SUSAR :
 - Des AE attendus à l'issue inattendue (sévérité inattendue)
 - Des AE survenant à une fréquence inattendue
 - Des SUSAR apparaissant après la fin de participation du patient à l'essai (malformations fœtales, apparition de cancers,..)

3.2. Responsabilités du promoteur commercial ou académique d'une étude interventionnelle médicamenteuse ou étudiant un dispositif médical:

- **Enregistrer les événements indésirables ;**
- **Notifier les SUSAR à l'AFMPS (même s'ils ont lieu dans un autre pays) et au CEC ;**
- **Garantir la conformité avec les normes de qualité (procédures opératoires standards) ;**
- **Informers les investigateurs, l'AFMPS et le Comité d'Ethique Central de tout nouvel élément pouvant influencer la sécurité des participants durant ou après la fin de l'expérimentation ;**
- **Evaluer en continu le rapport bénéfice/risque de l'essai ;**
- Transmettre annuellement au CEC et aux autorités nationales compétentes (en Belgique, l'AFMPS) le DSUR (voir procédure de rapport annuel) ;
- Informer le CEC et le CEth du GHdC de la fin de l'étude, de l'arrêt prématuré ou de la suspension de l'étude pour des raisons de sécurité ou d'absence d'efficacité de la molécule (voir procédure de fin d'étude- référence **CEth-PO-08**) ;
- Produire un rapport de fin d'étude avec un résumé des résultats (voir procédure de fin d'étude- référence **CEth-PO-08**).

3.2.1. Adverse Event

- Tenir un registre de tous les événements indésirables transmis par les investigateurs
- Evaluer en continu la sécurité du médicament et décider si nécessaire pour la sécurité du participant de la levée de l'insu
- Informer les investigateurs, l'AFMPS et le Comité d'Ethique Central de tout nouvel élément pouvant influencer la sécurité des participants durant ou après la fin de l'expérimentation

3.2.2. Serious Adverse Event

- Transmettre le SAE aux autorités compétentes (en Belgique : AFMPS - département Recherche et développement) si le médicament n'a pas d'AMM

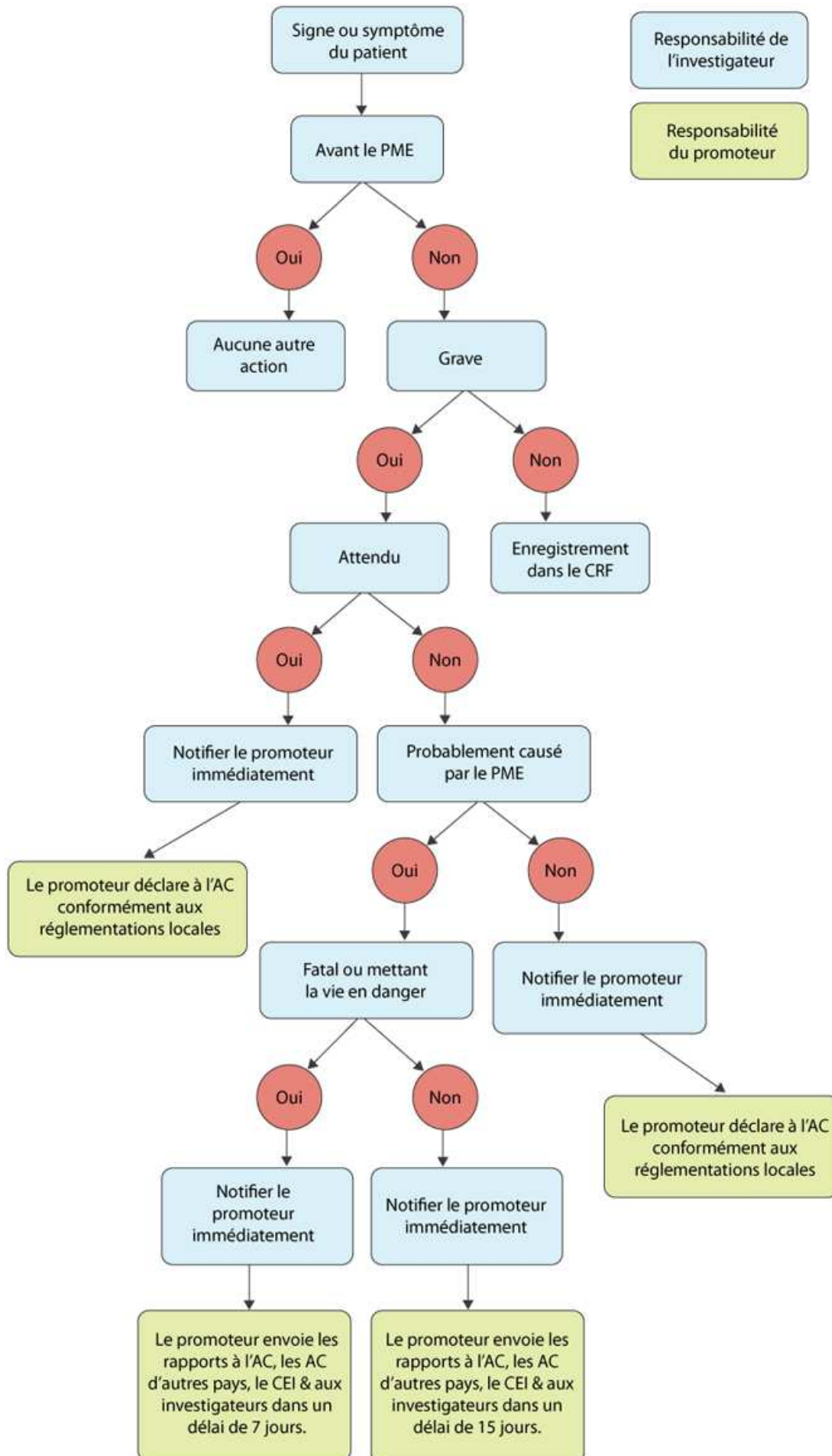
- Transmettre le SAE aux autorités compétentes (en Belgique : AFMPS-département Vigilance) si le promoteur détient une AMM
- Transmettre le SAE au détenteur de l'AMM (en cas d'étude académique)

3.2.3. SUSAR

- Seuls les SUSAR ayant conduit à la levée de l'insu doivent être notifiés :
 - aux autorités compétentes de l'état membre concerné par le SUSAR ET de l'état membre du promoteur (en Belgique : l'AFMPS - département Recherche et développement si le médicament n'a pas d'AMM ou – département Vigilance s'il en possède une)
 - au CEC du pays où a lieu l'essai
 - à tous les investigateurs
- La transmission se fait dans les 7 jours (décès ou risque de décès) ou dans les 15 jours après en avoir été informé

3.3. Responsabilités du CEth du GHdC

- **Recevoir et évaluer les SUSAR et le DSUR s'il est CEC ;**
- **Arrêter temporairement une expérimentation réalisée au GHdC lorsque l'évaluation de la balance risques/bénéfices est défavorable, ou si le rapport annuel ne lui a pas été transmis.**
- recevoir et évaluer les rapports annuels, qu'il soit CEC ou CEL (voir aussi procédure de rapport annuel, référence **CEth-PO-09**)



4 Précautions et sécurité

N/A

4.1 Précautions contre les risques

N/A

4.2 Précautions envers l'environnement

N/A

5 Matériel / Ressources

N/A

6 Méthode

6.1 Description

	INVESTIGATEUR		PROMOTEUR	
	Rôle	Délais	Rôle	délais
AE	Collecte, enregistre et suit	En continu	Tient un registre	En continu
SAE	Définit si c'est un SUSAR Informe le promoteur	Immédiatement (max 24 heures)	Transmet au détenteur de l'AMM	Immédiatement
DECES	Informe le promoteur, le CEC et le CEL (Voir template CEth-DO-071)	Immédiatement (max 24 heures)	Transmet au détenteur de l'AMM	Immédiatement
SUSAR	Informe le promoteur	Immédiatement (max 24 heures)	Transmet à l'AFMPS, au CEC et aux investigateurs (Voir template CEth-DO-071)	7 jours (décès ou vie en danger)/15 jours (autres)
DSUR	--	--	Rédige et transmet à l'AFMPS et au CEC (Voir template CEth-DO-071)	Annuellement, dans les 30 jours suivant la date anniversaire de l'accord initial

6.2 Gestion en mode dégradé

N/A

7 Annexes

7.1 Documentation associée

Annexes

CEth-DO-071 Formulaire de pharmacovigilance

Autres procédures

CEth-PO-08 Procédure de fin d'étude

CEth-PO-09 Procédure de rapport annuel

7.2 Références

- Loi sur l'expérimentation humaine du 7 mai 2004
- Guidelines for Good Clinical Practices E6 (R2)

8 Formation

N/A

9 Historique des modifications

Version	Date	Modifications
1	29/01/2019	Version initiale

10 Résumé

N/A

Rédaction : GILLARD Laurence (Présidente du CEth), HUBERT Florence (Vice-présidente du CEth), BOGUSZ Caroline (Secrétaire du CEth – Vérification : GILLARD Laurence (Présidente du CEth) –) FICART Frédéric (Coordinateur Qualité – Approbation : CAMBIER Emmanuel, CHARON Anne, DRUEZ Patrick, PENCU Elena, PENDEVILLE Dominique, Swartenbroekx Vincent, VAN DE VYVERE Anne (Membres du CEth)