

ADVICE FOR BELGIAN ETHICS COMMITTEES ON THE ASSESSMENT OF CLINICAL STUDIES

This advice was endorsed by the College Board during the meeting of 20/10/2023.

Table of Contents

Abbreviations.....	2
1. Recommendations of the College Board to reduce the number of RFIs raised during the assessment of a clinical study.....	3
2. Recommendation of the College Board regarding the use of force majeure.....	4
3. Recommendation of the College Board regarding pre-recruitment for phase I clinical trials	5
Annex	5
CTR Q&A 2.7.....	5
Royal Decree 9 October 2017, Art. 11.	5
NL:	5
FR:	5
Royal Decree 9 October 2017, Art. 13, 19 and 28	6
NL:	6
FR:	7

Abbreviations

CTIS: Clinical Trials Information System

CTR: Clinical Trial Regulation, Regulation (EU) No 536/2014

CTR Q&A: the CTR Questions and Answers document published on Eudralex Volume 10.

EC: Belgian ethics committee recognized under the law of 7 May

ICF: informed consent form

IVDR: In Vitro Diagnostic Regulation, Regulation (EU) No 2017/746

Law of 7 May 2004: The Belgian Law on experiments on humans

Law of 7 May 2017: The Belgian Law regarding clinical trials with medicinal products for human use

MDR: Medical Device Regulation, Regulation (EU) No 2017/745

RFI: request for information

Royal Decree of 9 October 2017: The Belgian Royal Decree to implement the law of 7 May 2017 regarding clinical trials with medicinal products for human use.

Royal Decree of 18 May 2021: The Belgian Royal Decree regarding clinical investigations with medical devices.

Royal Decree of 25 September 2022: The Belgian Royal Decree regarding performance studies with medical devices for in-vitro diagnostics.

MSC: members state concerned

1. Recommendations of the College Board to reduce the number of RFIs raised during the assessment of a clinical study.

The College received several complaints from industry and academic sponsors that the number of questions (requests for information, RFIs) on dossiers has increased since the implementation of CTR. In addition, some of the RFI are given twice or conflicting RFI are raised. Many RFI for Part II are on ICFs.

The College refers to the [CTR Q&A 2.7 \(97\)](#) which states:

“Therefore, the RFI should focus only on critical issues that need to be addressed by the sponsor as to allow authorization or authorization with conditions and to avoid rejection of the application. In case of an authorization with conditions, it is expected that the conditions in the decision are linked to matters that were raised during the RFI phase. Recommendations to the sponsor by the MSCs can be included with the conclusion of the assessment.”

The College recommends to the ECs to consider the following points when raising RFIs and recommendations.

- Cosmetic and linguistic comments on the ICF can be given in the PDF of the ICF. For this type of comments, in CTIS one consideration (RFI) is raised, in which is referred to the attached PDF of the ICF.
- If the EC has many questions, the EC could contact (one of) the PI(s) of the study (or the study team) to ask for some clarifications. The College doesn't consider that to be a breach of the independence of the EC providing that it is documented in the meeting minutes and that art. 11 of the Royal Decree of 9 October 2017 is respected (see [Annex](#)).
- When the EC has an RFI that leads to a change of the dossier, this RFI should always be registered in CTIS as a consideration. This to ensure that changes to the dossier that are made by the sponsor, are always linked to a consideration in CTIS.
- The EC should have a procedure for the consolidation and peer-review of their RFI and recommendations in CTIS.

The above recommendations are also valid for MDR and IVDR dossiers where considerations (RFI) are to be raised via the EC's assessment reports.

2. Recommendation of the College Board regarding the use of force majeure

As described in the legislation¹, the EC may reject the assessment of a dossier at the latest **one** working day after de College's **assignment** of a dossier, only in cases of **force majeure** and when the rejection is **duly documented**.

If an EC believes it temporarily cannot assess all the assigned dossiers due to a force majeure, the College Board recommends by preference and if time allows, that the EC's chairman writes a letter to the College. In this letter the EC explains the arguments of the force majeure. Based on this letter, the College Board will decide case-by-case if the arguments given in the letter are deemed acceptable as force majeure.

In general, the force majeure must always concern an issue that is

- temporary (not systemic), and valid for the duration of the circumstances;
- exceptional, and beyond the EC's reasonable control which circumstances could not have been avoided by the exercise of due diligence (risk management).

When the circumstances do not allow the EC's chairman to send a letter to the College in advance, the EC will duly document the force majeure of the rejection of the dossier to the College. The Board will decide afterwards if the force majeure is deemed acceptable.

Overall, the EC that has a force majeure to assess a dossier, will use its best endeavours to remove or avoid the impediment as soon as possible.

Based on the mentioned articles in the legislation as given in Table 1, the College may take further actions which may result in temporarily not assigning dossiers to the EC or in the suspension or withdrawal of the EC's recognition.

Table 1: Relevant articles in the Belgian legislation on CTR, MDR and IVDR

	CTR	MDR	IVDR
	Royal Decree of 9 October 2017	Royal Decree of 18 May 2021	Royal Decree of 25 September 2022
Rejection only in case of force majeure	Art. 13	Art. 8	Art. 7
Issues with following the legislation or EC's own procedures; suspension or withdrawal of recognition	Art. 19-21	Art. 12-14	Art. 11-13
Issues with implementation or follow-up of quality system; temporary on-hold	Art. 28	Art. 10	Art. 9

¹ Art. 13 of the Royal Decree of 9 October 2017, Art. 8 of the Royal Decree of 18 May 2021, Art. 7 of the Royal Decree of 25 September 2022.

3. Recommendation of the College Board regarding pre-recruitment for phase I clinical trials

To keep the remarkable position of Belgium in high-quality early phase clinical research, prerecruitment is extremely important for Phase I studies as defined in art 3, 8° of the law of 7 May 2017 (including vaccine trials) . This prerecruitment is not part of the clinical trial under CTR. Therefore the College considers that this can be handled by one of the ECs recognized under the law of 7 May 2004. All documents used would be approved by the latter EC. All these documents should mention “approved by the ethics committee of XXX (name EC) dd/mm/yyyy”. The approval of that document by the EC should be added to the dossier submitted under CTR. This may help to assure the evaluating EC, assigned by the College, of the careful prerecruitment procedure.

Annex

CTR Q&A 2.7.

Question: How will a request for information (RFI) during the initial assessment of a clinical trial application, the assessment of an application for substantial modification and/or the assessment of application for subsequent addition of a Member State concerned be managed?

“97. In order to make a timely response by the sponsor feasible and to avoid unnecessary rejections of trial applications, the Reporting Member State (or MSC in case of part II) will formulate requests for information with clear and concise instructions to the sponsor on how to address the considerations stemming from the assessment. In general, it is expected that due to time limitations, only one request for information will be feasible during the assessment period. Therefore, the RFI should focus only on critical issues that need to be addressed by the sponsor as to allow authorization or authorization with conditions and to avoid rejection of the application. In case of an authorization with conditions, it is expected that the conditions in the decision are linked to matters that were raised during the RFI phase. Recommendations to the sponsor by the MSCs can be included with the conclusion of the assessment.”

Royal Decree 9 October 2017, [Art. 11](#).

NL:

“Het registratie- en beheersysteem voor belangenconflicten van de leden bepaalt dat het lid van een Ethisch comité dat in welke hoedanigheid dan ook betrokken is bij de uitwerking en de uitvoering van een klinische proef, niet als lid mag zetelen noch mag stemmen tijdens de evaluatie van deze proef door het betrokken Ethisch comité. Het lid mag evenwel gehoord worden in zijn hoedanigheid van onderzoeker indien het Ethisch comité zulks noodzakelijk acht.”

FR:

« Le système d'enregistrement et de gestion pour les conflits d'intérêts des membres prévoit que le membre d'un Comité d'éthique qui est concerné à un titre quelconque par la mise en oeuvre et l'exécution d'un essai clinique ne peut ni siéger ni voter comme membre lors de l'évaluation de ce dernier par le Comité d'éthique concerné. Il peut toutefois être entendu au titre d'investigateur si le Comité d'éthique le juge nécessaire. »

Royal Decree 9 October 2017, Art. 13, 19 and 28

NL:

[Art. 13](#). Het Ethisch comité moet in staat zijn om de beoordeling uit te voeren van het geheel van de aanvragen tot toelating, tot latere toevoeging of tot substantiële wijziging van een klinische proef, en tot willig beroep die het College hem toewijst.

Het Ethisch comité dat door het College werd aangeduid als zijnde gemachtigd om een advies uit te brengen, overeenkomstig artikel 7 van de wet, mag enkel in geval van overmacht, naar behoren gedocumenteerd ten aanzien van het College en uiterlijk één werkdag na de toekenning van de beoordeling door het College, weigeren om de aanvraag te beoordelen.

Het College kan de procedure tot schorsing of intrekking bedoeld in artikel 19 opstarten, in geval van herhaalde weigeringen van het Ethisch comité waarvoor geen overmacht kon worden aangetoond.

[Art. 19](#). § 1. Wanneer het FAGG of het College gegronde redenen heeft om aan te nemen dat een Ethisch comité niet voldoet aan zijn verplichtingen opgelegd krachtens de wet of haar uitvoeringsbesluiten of zijn schriftelijke procedures niet naleeft brengt het FAGG of het College het Ethisch comité op de hoogte van zijn voornemen om de minister te verzoeken om zijn erkenning te schorsen en van de motivering van dit verzoek.

Wanneer het FAGG, door middel van een inspectie, opgestart op eigen initiatief of op verzoek van het College, vaststelt dat een Ethisch comité niet voldoet aan zijn verplichtingen opgelegd krachtens de wet of haar uitvoeringsbesluiten of zijn schriftelijke procedures niet naleeft, brengt het het Ethisch comité op de hoogte van zijn voornemen om de minister te verzoeken om zijn erkenning te schorsen en van de motivering van dit verzoek.

§ 2. Het FAGG of het College verzoekt het Ethisch comité om een memorie met de argumenten die het Ethisch comité kan doen gelden en, in voorkomend geval, een plan met corrigerende en preventieve maatregelen over te maken binnen een termijn van vijftien dagen.

§ 3. Indien het FAGG of het College, na ontvangst van de memorie of indien geen memorie werd verstrekt binnen de in de paragraaf 1, tweede lid, bepaalde termijn, van mening blijft dat het Ethisch comité niet voldoet aan zijn verplichtingen opgelegd krachtens de wet of haar uitvoeringsbesluiten of zijn schriftelijke procedures niet naleeft, en, desgevallend, oordeelt dat het plan met corrigerende en preventieve maatregelen niet bevredigend is, verzoekt het FAGG of het College op gemotiveerde wijze de schorsing of verzoekt het FAGG de intrekking van de erkenning van het Ethisch comité bij de minister.

[Art. 28](#). Het College kan tijdelijk een beoordeling niet toekennen aan een Ethisch comité indien het bij dat comité aanzienlijke problemen vaststelt bij de implementatie en de opvolging van het kwaliteitssysteem bedoeld in artikel 8 van de wet of bij de naleving van zijn aanbevelingen uitgebracht overeenkomstig artikel 9, § 3, eerste lid, 3° en 5°, van de wet.

Het College brengt het Ethisch comité zo snel mogelijk op de hoogte van zijn gemotiveerde beslissing en deelt de corrigerende en preventieve maatregelen mee die moeten worden genomen teneinde opnieuw beoordelingen toegewezen te krijgen.

Indien het Ethisch comité het Ethisch comité was dat gemachtigd is om een advies uit te brengen krachtens artikel 24, eerste lid, en artikel 25, eerste lid, wordt het Ethisch comité dat gemachtigd is om een advies uit te brengen aangeduid door het College overeenkomstig artikel 23.

FR:

[Art. 13.](#) Le Comité d'éthique doit être en mesure de procéder à l'évaluation de l'ensemble des demandes d'autorisation, d'élargissement ultérieur, de modification substantielle d'un essai clinique, et de recours gracieux que le Collège lui attribue.

Le Comité d'éthique désigné par le Collège comme habilité à rendre son avis, conformément à l'article 7 de la loi, ne peut refuser d'évaluer la demande qu'en cas de force majeure, dûment documenté auprès du Collège au maximum un jour ouvrable après l'attribution de l'évaluation par le Collège.

Le Collège peut initier la procédure de suspension ou de retrait visée à l'article 19 en cas de refus répétés du Comité d'éthique pour lesquels la force majeure n'aurait pas été démontrée.

[Art. 19.](#) § 1er. Lorsque l'AFMPS ou le Collège a des raisons justifiées d'estimer qu'un Comité d'éthique ne respecte pas ses obligations imposées en vertu de la loi ou de ses arrêtés d'exécution ou ne respecte pas ses procédures écrites, l'AFMPS ou le Collège informe le Comité d'éthique de son intention de requérir la suspension son agrément au ministre et de la motivation de cette demande.

Lorsque l'AFMPS constate par le biais d'une inspection, diligente de sa propre initiative ou sur demande du Collège, qu'un Comité d'éthique ne respecte pas ses obligations imposées en vertu de la loi ou de ses arrêtés d'exécution ou ne respecte pas ses procédures écrites, elle informe le Comité d'éthique de son intention de requérir la suspension ou le retrait de son agrément au ministre et de la motivation de cette demande.

§ 2. L'AFMPS ou le Collège demande au Comité d'éthique de lui transmettre un mémoire contenant les arguments que le Comité d'éthique peut faire valoir, ainsi que, le cas échéant, un plan d'actions correctives et préventives, dans un délai de quinze jours.

§ 3. Si, après réception du mémoire ou en l'absence de remise de celui-ci dans le délai prévu au paragraphe 1er, alinéa 2, l'AFMPS ou le Collège considère toujours que le Comité d'éthique ne respecte pas ses obligations imposées en vertu de la loi ou de ses arrêtés d'exécution ou ne respecte pas ses procédures écrites et, le cas échéant, estime que le plan d'actions correctives et préventives n'est pas satisfaisant, l'AFMPS ou le Collège requiert de manière motivée la suspension ou l'AFMPS requiert de manière motivée le retrait de l'agrément du Comité d'éthique au ministre.

[Art. 28.](#) Le Collège peut temporairement ne pas attribuer d'évaluation à un Comité d'éthique lorsqu'il constate à son niveau des problèmes significatifs dans la mise en oeuvre et le suivi du système de qualité visé à l'article 8 de la loi ou dans le respect de ses recommandations émises en vertu de l'article 9, § 3, alinéa 1er, 3° et 5°, de la loi.

Le Collège prévient le Comité d'éthique de sa décision motivée dans les plus brefs délais et lui indique les actions correctives et préventives qu'il doit prendre afin de pouvoir se voir à nouveau attribuer des évaluations.

Si le Comité d'éthique était le Comité d'éthique habilité à rendre son avis en vertu des articles 24, alinéa 1er et 25, alinéa 1er, le Comité d'éthique qui a été habilité à rendre son avis est désigné par le Collège conformément à l'article 23.