

REPUBLIQUE TUNISIENNE
Ministère de la Santé Publique
L'Unité de la Pharmacie et du Médicament
Tél : 71 790 639
71 783 195
71 781 487

CAHIER DES CHARGES
relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique
des médicaments destinés à la médecine humaine

(Arrêté du ministre de la santé publique du 28 mai 2001)
JORT N° 47 DU 12 juin 2001

CAHIER DES CHARGES RELATIF A L'EXPERIMENTATION MEDICALE OU SCIENTIFIQUE DES MEDICAMENTS DESTINES A LA MEDECINE HUMAINE

Chapitre Premier : Dispositions générales :

Article premier : Le présent cahier a pour objet de fixer les conditions spécifiques relatives à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

Article 2 : Le présent cahier contient trois pages et onze articles divisés en trois chapitres (dispositions générales, conditions relatives aux expertises analytiques, pharmaceutiques et toxicologiques, conditions relatives aux essais cliniques.) devant être respectés et auxquels il faudra se conformer lors de la réalisation de toute expérimentation médicale ou scientifique.

Article 3 : L'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine est constituée par l'ensemble des expertises analytiques, pharmaceutiques, toxicologiques et cliniques.

Article 4 : Tout manquement aux dispositions du présent cahier expose le contrevenant aux sanctions prévues par les textes législatifs et réglementaires en vigueur

Chapitre 2 : Conditions relatives aux expertises analytiques, pharmaceutiques et toxicologiques:

Article 5 : Pour toute expertise analytique, pharmaceutique ou toxicologique, les experts ainsi que les fabricants doivent se conformer aux dispositions prévues par le décret n°90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

Article 6 : Avant d'entamer une expertise analytique, pharmaceutique ou toxicologique, les experts ainsi que les fabricants sont tenus de se présenter auprès de l'unité de la pharmacie et du médicament au ministère de la santé publique afin de recevoir des exemplaires du présent cahier des charges ; chacun d'entre eux doit conserver un exemplaire et en déposer un auprès du même organisme après l'avoir signé à la dernière page, avec légalisation de la signature auprès des organismes spécialisés.

Les fabricants doivent en même temps fournir au ministre de la santé publique le protocole spécifique à l'expertise ainsi que le contrat signé entre les différentes parties participantes à l'expérimentation, accompagnés des renseignements suivants :

- 1) l'objet de l'expertise ;
- 2) le nom du ou des experts qui en sont chargés ;
- 3) la date probable d'exécution de cette expertise ;
- 4) le ou les lieux où cette expertise sera réalisée.

Article 7 : Le ministre de la santé publique doit être informé par lettre recommandée avec accusé de réception de la date de commencement d'une expertise analytique ou pharmaceutique ou toxicologique, ainsi que de la fin de cette expertise.

Chapitre 3 : Conditions relatives aux essais cliniques:

Article 8 : Avant d'entamer un essai clinique, les promoteurs et les investigateurs des essais cliniques sont tenus de se présenter auprès de l'unité de la pharmacie et du médicament au ministère de la santé publique afin de recevoir des exemplaires du présent cahier des charges ; chacun d'entre eux doit conserver un exemplaire et en déposer un auprès du même organisme après l'avoir signé à la dernière page, avec légalisation de la signature auprès des organismes spécialisés. Cet exemplaire doit être accompagné des documents suivants :

- le protocole spécifique à l'expérimentation ;
- le contrat signé entre les différentes parties participant à l'expérimentation ;
- le formulaire de consentement éclairé ;
- la documentation écrite à fournir aux sujets ;
- la brochure de l'investigateur.

Les promoteurs et les investigateurs des essais cliniques doivent en même temps fournir au ministre de la santé publique les renseignements suivants :

- 1) l'objet de l'essai clinique ;
- 2) le nom de tous les participants à l'essai clinique ;
- 3) le ou les lieux où cet essai sera réalisé.

Article 9 : Le ministre de la santé publique doit être informé par lettre recommandée avec accusé de réception de la date de commencement d'un essai clinique, ainsi que de la fin de cet essai clinique.

Article 10 : Les promoteurs et les investigateurs des essais cliniques signataires du présent cahier s'engagent à respecter les règles éthiques et d'expérimentation prévues par les textes législatifs et réglementaires indiqués ci-après ainsi que l'ensemble des arrêtés pris pour leur application :

- loi n°61-15 du 31 mai 1961, relative à l'inspection des pharmacies et autres entreprises pharmaceutiques;
- loi n°68-30 du 29 décembre 1968, autorisant l'adhésion de la Tunisie au pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels, et au pacte international relatif aux droits civils et politiques;
- loi n°69-54 du 26 juillet 1969, réglementant les substances vénéneuses;
- loi n°73-55 du 3 août 1973, organisant les professions pharmaceutiques, ensemble les textes qui l'ont modifiée ou complétée et notamment la loi n°92-75 du 3 août 1992 ;
- loi n°78-23 du 8 mars 1978, organisant la pharmacie vétérinaire, telle que modifiée et complétée par la loi n° 2000-40 du 5 avril 2000;
- loi n°85-91 du 22 novembre 1985, réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine, telle que modifiée par la loi n° 99-73 du 26 juillet 1999;

- loi n°88-79 du 11 juillet 1988, portant ratification de la convention contre la torture et les autres peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants;
- loi n°91-21 du 13 mars 1991, relative à l'exercice et à l'organisation des professions de médecin et de médecin dentiste.
- décret n°73-259 du 31 mai 1973, portant promulgation du code de déontologie dentaire, tel que complété par le décret n° 80-99 du 23 janvier 1980;
- décret n°74-872 du 20 septembre 1974, portant statut du corps des inspecteurs médicaux et juxtamédicaux, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété;
- décret n°74-1064 du 28 novembre 1974, relatif à la définition de la mission et des attributions du ministère de la santé publique;
- décret n°75-835 du 14 novembre 1975, portant code de déontologie pharmaceutique;
- décret n°79-831 du 28 septembre 1979, déterminant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments vétérinaires et du contrôle de leur qualité, leur conditionnement, étiquetage, dénomination, ainsi que les modalités de demande de visa;
- décret n°81-793 du 9 juin 1981, portant organisation des services de l'administration centrale du ministère de la santé publique, ensemble les textes qui l'ont modifié ou complété et notamment le décret n°2357 du 17 octobre 2000 ;
- décret n°90-1400 du 3 septembre 1990, fixant les règles de bonne pratique de fabrication des médicaments destinés à la médecine humaine, le contrôle de leur qualité, leur conditionnement, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la publicité y afférente;
- décret n°90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.
- décret n°93-1155 du 17 mai 1993, portant code de déontologie médicale.

Article 11 : Les promoteurs et les investigateurs des essais cliniques signataires du présent cahier s'engagent à respecter l'ensemble des dispositions et des principes directeurs annexés à ce dernier et relatifs aux bonnes pratiques dans les essais cliniques.

DISPOSITIONS ET PRINCIPES DIRECTEURS RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Le présent document a pour objet de fixer les bonnes pratiques dans les essais cliniques.

Une bonne pratique dans un essai clinique est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect d'une telle norme garantit au public la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets participant à l'essai conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki, ainsi que la fiabilité des résultats de ces essais cliniques.

Les bonnes pratiques dans les essais cliniques visent essentiellement :

- La mise en place des procédures et de la méthodologie des essais thérapeutiques réalisés par les cliniciens tunisiens.
- Une harmonisation des protocoles et de la présentation des données s'y rattachant.
- Une meilleure coordination et collaboration entre cliniciens tunisiens et étrangers dans le cadre des essais cliniques.

Le présent document contient vingt-huit pages et six titres (glossaire, principes directeurs des bonnes pratiques dans les essais cliniques, dispositions relatives à l'investigateur, dispositions relatives au promoteur, dispositions relatives au protocole d'essai clinique et aux modifications au protocole, dispositions relatives à la brochure de l'investigateur).

Les promoteurs et les investigateurs des essais cliniques sont tenus de respecter les dispositions ainsi que les principes directeurs prévus par le présent document et de s'y conformer.

1 - GLOSSAIRE :

1.1 Accès direct :

Permission d'examiner, d'analyser, de vérifier et de reproduire tous les dossiers et les rapports nécessaires à l'évaluation d'un essai clinique. Toute partie (organismes de réglementation nationaux ou étrangers, auditeurs) ayant directement accès à ces documents doit prendre toutes les précautions nécessaires raisonnables pour assurer la confidentialité de l'identité des sujets et de l'information qui appartient exclusivement au promoteur.

1.2 Amendements au protocole :

Description écrite d'une modification ou d'un éclaircissement officiel apporté au protocole.

1.3 Assurance de la qualité :

Toutes les mesures prévues et systématiques garantissant que l'essai est réalisé conformément aux bonnes pratiques des essais cliniques (BPEC) et aux exigences réglementaires en vigueur et que les données sont produites, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

1.4 Audit :

Examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'essai, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié.

1.5 Bonne pratique d'un essai clinique (BPEC) :

Norme concernant la conception, la réalisation, l'efficacité, la surveillance et la vérification d'essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données s'y rattachant et qui garantit la fiabilité et l'exactitude des données et des résultats présentés ainsi que la protection des droits, de l'intégrité et de l'identité des sujets.

1.6 Brochure de l'investigateur :

Compilation des données cliniques et non cliniques sur le produit de recherche et ayant trait à l'étude dudit produit sur des sujets humains.

1.7 Cahier d'observation :

Document imprimé, optique ou électronique sur lequel sont consignés tous les renseignements sur les sujets participant à l'essai ainsi que toutes les données concernant leur suivi pendant l'essai.

1.8 Code d'identification du sujet :

Identificateur unique attribué par l'investigateur à chacun des sujets participant à l'essai pour protéger son identité et que l'investigateur utilise au lieu du nom du sujet lorsqu'il consigne des effets indésirables ou d'autres données se rapportant à l'essai.

1.9 Comité de coordination :

Comité pouvant être formé par un promoteur pour coordonner la réalisation d'un essai multicentrique.

1.10 Comparateur (produit) :

Produit utilisé dans un essai clinique chez le groupe témoin et qui peut être un produit équivalent au produit de recherche déjà commercialisé ou un placebo.

1.11 Confidentialité :

Non-divulgaration, à des personnes autres que les personnes autorisées, de toute information relative à l'essai et à l'identité des sujets participants.

1.12 Conformité (concernant les essais) :

Observation de toutes les exigences liées aux essais, des bonnes pratiques des essais cliniques (BPEC) et des exigences réglementaires en vigueur.

1.13 Consentement éclairé :

Processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai clinique, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai. Un consentement éclairé est consigné sur un formulaire écrit, signé et daté.

1.14 Contrat :

Accord écrit, daté et signé entre deux ou plusieurs parties, établissant toutes les dispositions concernant la délégation, la répartition des tâches, les obligations, et les arrangements financiers. Le protocole peut servir de fondement au contrat.

1.15 Documents essentiels :

Documents permettant l'évaluation, individuelle et collective, du déroulement d'une étude et de la qualité des données produites.

1.16 Effets indésirables :

Tout événement fâcheux d'ordre clinique et/ou biologique chez un patient ou chez un sujet participant à une étude clinique, à qui on a administré un produit pharmaceutique, et n'ayant pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un effet indésirable (EI) peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associée à l'utilisation du produit médical de recherche.

1.17 Effet indésirable grave :

Tout événement fâcheux d'ordre clinique et/ou biologique survenant à des doses thérapeutiques et qui:

- entraîne le décès du sujet;
- met sa vie en danger;
- nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation;
- entraîne une invalidité/une incapacité permanente ou importante ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale

1.18 Essai en simple ou en double aveugle :

Procédure au cours de laquelle, un ou plusieurs participants à l'essai sont tenus dans l'ignorance du traitement administré. Un essai en simple aveugle signifie que seuls les sujets sont tenus dans l'ignorance, tandis qu'un **essai** en double aveugle signifie que les sujets, les investigateurs, les auditeurs et, dans certains cas, les analystes des données ignorent le traitement administré.

1.18 (bis) Essai/étude clinique :

Toute investigation menée sur des sujets humains en vue de découvrir ou de vérifier les effets cliniques et pharmacologiques d'un produit de recherche ou d'autres effets pharmacodynamiques liés à ce produit, d'identifier toute réaction indésirable à celui-ci, d'étudier la façon dont il est absorbé, distribué, métabolisé et excrété afin d'en évaluer la tolérance ou l'efficacité. Les termes « essai clinique » et « étude clinique » sont synonymes.

1.19 Essai multicentrique :

Essai clinique réalisé conformément à un protocole unique à plusieurs endroits différents et, par conséquent, par plus d'un investigateur.

1.20 Etablissement (médical) :

Organisme public ou privé où les essais cliniques peuvent avoir lieu.

1.21 Investigateur :

Personne responsable de la réalisation de l'essai clinique.

1.22 Investigateur principal :

Investigateur désigné par les autorités de tutelle, chargé de coordonner les activités des investigateurs dans les différents centres participant à un essai multicentrique.

1.23 Lieu de l'essai :

Lieu où se déroulent les activités liées à l'essai.

1.24 Obligations réglementaires :

Lois et règlements régissant la réalisation d'essais cliniques avec des produits pharmaceutiques commercialisés ou en cours de développement.

1.25 Organisme de recherche sous contrat (ORC) :

Personne ou organisme (privé, universitaire ou autre) à qui le promoteur a confié par contrat l'exécution d'une ou de plusieurs tâches ou fonctions liées à un essai.

1.26 Produit de recherche :

Forme pharmaceutique d'un principe actif utilisé dans un essai clinique, y compris un produit déjà mis sur le marché et utilisé dans des indications autres que celles faisant objet de l'étude.

1.27 Promoteur :

Personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en oeuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique.

1.28 Protocole :

Document dans lequel sont décrits les objectifs, la conception, la méthodologie, les remarques d'ordre statistique et les diverses étapes d'un essai.

1.29 Randomisation :

Processus qui consiste à répartir au hasard les sujets entre le groupe expérimental et le groupe témoin afin de réduire les biais.

1.30 Rapport préliminaire d'un essai/étude clinique :

Rapport faisant état des résultats partiels et de l'évaluation de ces résultats à la lumière des analyses effectuées pendant l'essai.

1.31 Rapport sur un essai/étude clinique :

Présentation et analyse des données cliniques relatives à l'essai /étude tel que défini dans le paragraphe précédent.

1.32 Représentant légal :

Personne, personne morale ou toute autre entité autorisée en vertu de la loi pertinente à consentir, au nom d'un éventuel sujet, à la participation de celui-ci à l'essai clinique.

1.33 Sujet/sujet participant à l'essai :

Personne qui participe à un essai clinique, que ce soit dans le groupe expérimental ou dans le groupe témoin.

1.34 Sujets vulnérables :

Personnes dont le désir de participer à un essai clinique peut être indûment influencé par l'espoir, justifié ou non, de recevoir des avantages associés à leur participation ou la crainte de représailles de la part de membres plus influents d'une structure hiérarchique en cas de refus. Par exemple, les étudiants en médecine, en pharmacie, en médecine dentaire et en soins infirmiers, les employés subalternes d'un hôpital ou d'un laboratoire, les employés de l'industrie pharmaceutique, les membres des forces armées, de sécurité, les détenus et les condamnés pour des lourdes peines. Les patients atteints d'une maladie incurable, les personnes vivant en centre d'hébergement, les personnes sans emploi ou pauvres, les patients confrontés à une situation d'urgence, les membres des minorités ethniques, les sans-abri, les nomades, les réfugiés, les mineurs ainsi que les personnes incapables de donner leur consentement (malades psychotiques).

2 - PRINCIPES DIRECTEURS DES BONNES PRATIQUES DANS LES ESSAIS CLINIQUES :

2.1 Les essais cliniques doivent être réalisés conformément aux principes éthiques découlant de la Déclaration d'Helsinki, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables.

2.2 Avant d'entreprendre un essai, il faut évaluer les inconvénients et les risques prévisibles en fonction des bénéfices prévus pour le sujet et la société. Un essai doit être entrepris et poursuivi uniquement si les bénéfices prévus l'emportent sur les risques.

2.3 Les droits, la sécurité et le bien-être des sujets doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société.

2.4 Des renseignements cliniques et non cliniques sur le produit de recherche doivent être fournis pour étayer l'essai clinique proposé.

2.5 Un essai doit être réalisé conformément au protocole ayant reçu l'opinion favorable préalable d'un comité consultatif d'évaluation des essais cliniques.

2.6 Toute personne participant à la réalisation d'un essai doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées.

2.7 Il faut obtenir le consentement libre et éclairé de tous les sujets avant que ces derniers puissent participer à un essai clinique.

2.8 Toutes les données concernant l'essai clinique doivent être enregistrées, traitées et stockées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées.

2.9 La confidentialité des dossiers pouvant servir à identifier les sujets doit être protégée, conformément aux règles relatives à la protection des renseignements personnels et à la confidentialité établies dans les exigences réglementaires en vigueur.

2.10 Les produits de recherche doivent être fabriqués, manipulés et conservés conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables. Ils doivent être utilisés conformément au protocole approuvé.

2.11 Des systèmes comportant des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai doivent être mis en place.

3 - DISPOSITIONS RELATIVES A L'INVESTIGATEUR :

3.1 Qualifications de l'investigateur :

L'investigateur doit :

3.1.1 posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour réaliser l'essai de façon appropriée, et faire état au promoteur de ses qualifications dans un curriculum vitae à jour.

3.1.2 connaître parfaitement la façon d'utiliser les produits de recherche telle qu'elle est décrite dans le protocole, la brochure de l'investigateur, la fiche d'information sur le produit et toute autre source d'information fournie par le promoteur concernant le produit.

3.1.3 connaître et respecter les BPEC et les exigences réglementaires en vigueur.

3.1.4 autoriser le promoteur à exercer une audit et permettre aux organismes appropriés d'effectuer des contrôles.

3.1.5 conserver une liste des personnes dûment qualifiées à qui il a délégué des fonctions importantes liées à l'essai.

3.2 Ressources requises :

L'investigateur doit :

3.2.1 être en mesure de démontrer (au moyen de données rétrospectives) qu'il est apte à recruter le nombre requis de sujets appropriés dans les limites de la période de recrutement établie.

3.2.2 avoir suffisamment de temps pour réaliser et compléter l'essai de façon appropriée, dans les délais établis.

3.2.3 pouvoir compter en cas de nécessité sur un nombre suffisant de collaborateurs qualifiés et sur les installations requises pour la durée prévue de l'essai, de manière à réaliser cet essai dans les meilleures conditions.

3.2.4 veiller à ce que toutes les personnes participant à l'essai soient bien informées du protocole, des produits de recherche et de leurs tâches et fonctions liées à l'essai.

3.3 Soins médicaux :

3.3.1 Durant ou après la participation d'un sujet à un essai, l'investigateur doit veiller à ce que des soins médicaux appropriés lui soient fournis pour tout incident thérapeutique lié à l'essai.

3.4 Communications :

3.4.1 Avant d'entreprendre un essai, l'investigateur doit obtenir une opinion favorable écrite et datée du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques concernant le protocole de l'essai, le formulaire de consentement éclairé, les mises à jour apportées au formulaire de consentement, et tout autre document d'information à fournir aux sujets.

3.4.2 Dans la demande écrite qu'il présente au comité consultatif d'évaluation des essais cliniques, l'investigateur principal doit inclure un exemplaire à jour de la brochure de l'investigateur. Si cette brochure est mise à jour pendant l'essai, l'investigateur doit en fournir un exemplaire au comité consultatif d'évaluation des essais cliniques.

3.5 Respect du protocole :

3.5.1 L'investigateur doit réaliser l'essai en respectant le protocole proposé par le promoteur et approuvé par le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques. L'investigateur et le promoteur doivent signer le protocole, ou tout autre contrat.

3.5.2 L'investigateur ne doit apporter aucune variante ni aucune modification au protocole sans l'autorisation du promoteur, sauf lorsque le changement proposé est nécessaire pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai ou qu'il concerne uniquement un aspect logistique ou administratif de l'essai.

3.5.3 L'investigateur peut apporter une modification au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les sujets participant à l'essai sans obtenir l'opinion favorable du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques. La modification apportée et les raisons s'y rattachant doivent être soumises:

- a) au comité consultatif d'évaluation des essais cliniques pour qu'il en fasse l'examen et donne une opinion favorable;
- b) au promoteur pour qu'il donne son acceptation;
- c) aux autorités de tutelle.

3.6 Produit de recherche :

3.6.1 La responsabilité des produits de recherche sur les lieux de l'essai incombe à l'investigateur.

La gestion et le stockage des produits de recherche est sous la responsabilité du pharmacien de la structure où est réalisé l'essai.

3.6.2 L'investigateur peut déléguer une partie ou la totalité des fonctions qui lui incombent et relatives à la gestion des produits de recherche à un pharmacien responsable ou à une autre personne appropriée qui relève de l'investigateur.

3.6.3 L'investigateur, le pharmacien ou une autre personne désignée par l'investigateur doit tenir des dossiers sur la gestion des produits délivrés (quantité remise aux patients, restée en stocks ou restituée au promoteur). Ces dossiers doivent comprendre les dates, les quantités, les numéros de lot ou de série, les dates de péremption et les numéros de code uniques attribués aux produits de recherche et aux sujets participant à l'essai.

3.6.4 Les produits de recherche doivent être conservés selon le contrat établi avec le promoteur et conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

3.6.5 L'investigateur ou une personne désignée par l'investigateur doit expliquer à chaque sujet la façon appropriée d'utiliser le produit de recherche et doit vérifier, à des intervalles appropriés, si tous les sujets suivent correctement les règles d'usage du produit.

3.7 Randomisation et levée de l'anonymat :

L'investigateur doit respecter la méthode de randomisation prévue, s'il y a lieu, et doit veiller à ce que le code soit utilisé en conformité avec le protocole. Qu'il s'agisse d'un essai en simple ou en double aveugle, l'investigateur doit rapidement informer par écrit et expliquer au promoteur toute levée d'anonymat prématurée (accidentelle, attribuable à un incident thérapeutique) des produits de recherche utilisés.

3.8 Consentement éclairé des sujets participant à l'essai :

3.8.1 Au moment d'obtenir le consentement éclairé et de fournir la documentation écrite requise, l'investigateur doit respecter les exigences réglementaires en vigueur, les BPEC et les principes éthiques découlant de la Déclaration d'Helsinki. Avant le début de l'essai, l'investigateur doit obtenir une opinion favorable écrite du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques concernant le formulaire de consentement éclairé et tout autre document d'information à fournir aux sujets.

3.8.2 Le formulaire de consentement éclairé et tout autre document d'information à fournir aux sujets doivent être révisés lorsque de nouveaux renseignements importants susceptibles d'avoir une incidence sur le consentement du sujet sont disponibles. Le sujet ou son représentant légal doit être informé rapidement des nouveaux renseignements pouvant influencer sur son consentement pour continuer à participer à l'essai. Ces renseignements doivent être fournis par écrit.

3.8.3 Ni l'investigateur ni le personnel responsable de l'essai ne doivent forcer ou influencer indûment un sujet pour qu'il participe ou continue de participer à un essai.

3.8.4 L'investigateur ou une personne désignée par ce dernier doit informer le sujet ou, si celui-ci est incapable de fournir un consentement éclairé, son représentant légal de tous les aspects de l'essai, y compris l'information écrite ayant reçu l'opinion favorable du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques.

3.8.5 Les termes utilisés dans l'information verbale ou écrite concernant l'essai, incluant le formulaire de consentement éclairé, doivent être simples, clairs et doivent être compris par le sujet ou son représentant légal ainsi que par le témoin impartial, s'il y a lieu.

3.8.6 Avant qu'un consentement éclairé puisse être obtenu, l'investigateur ou une personne désignée par ce dernier doit laisser au sujet ou à son représentant légal suffisamment de temps pour qu'il puisse s'informer des détails liés à l'essai et décider s'il doit ou non participer à l'essai. Toutes les questions concernant l'essai doivent recevoir une réponse claire pour le sujet ou son représentant légal.

3.8.7 Avant qu'un sujet puisse participer à l'essai, le formulaire de consentement éclairé doit être signé et daté par le sujet ou son représentant légal ainsi que par l'investigateur ou une personne désignée par celui-ci.

3.8.8 Si un sujet ou son représentant légal sont incapables de lire, un témoin impartial doit être présent durant toute la discussion concernant le consentement éclairé. Après que le formulaire de consentement éclairé ainsi que tout autre document d'information ont été fournis, lus et expliqués au sujet ou à son représentant légal et après que le sujet ou son représentant légal a consenti verbalement à la participation du sujet à l'essai et qu'il a, s'il est capable de le faire, signé et daté personnellement le formulaire de consentement éclairé, le témoin doit lui aussi signer et dater personnellement le formulaire.

En signant le formulaire de consentement, le témoin atteste que l'information figurant sur le formulaire de consentement et tout autre document d'information a été expliquée de façon appropriée au sujet ou à son représentant légal et semble avoir été comprise par le sujet ou son représentant légal et que le consentement éclairé a été fourni librement par le sujet ou son représentant légal.

3.8.9 Dans le formulaire de consentement éclairé et dans tout autre document d'information fourni aux sujets ainsi que lors des explications verbales, les informations suivantes doivent être données :

- a) le fait qu'il s'agit d'une recherche ;
- b) le but de l'essai ;
- c) les traitements administrés dans le cadre de l'essai et les probabilités concernant la distribution au hasard pour chaque traitement ;
- d) les procédures d'essai à suivre, y compris toutes les interventions effractives ;
- e) les responsabilités du sujet ;
- f) les inconvénients ou les risques théoriquement prévisibles pour le sujet ;
- g) les avantages raisonnablement escomptés (si aucun avantage médical n'est prévu pour le sujet, ce dernier doit en être informé) ;
- h) les autres méthodes et régimes de traitement qui s'offrent au sujet ainsi que les avantages et les risques importants pouvant s'y rattacher ;
- i) Les réparations que pourra recevoir le sujet au cas où il aurait des séquelles à la suite de l'essai ;
- j) le fait que la participation du sujet à l'essai est volontaire et que le sujet peut refuser de participer à l'essai ou se retirer, en tout temps, sans subir de préjudice ou perdre les avantages auxquels il a droit ;
- k) le fait que le moniteur, les auditeurs, le comité national consultatif d'évaluation des essais cliniques et les autorités de tutelle auront directement accès au dossier médical original du sujet afin de vérifier les procédures ou les données relatives à l'essai clinique, et ce, sans divulguer de renseignements personnels concernant le sujet, dans les limites permises par les lois et les règlements en vigueur sachant qu'en signant le formulaire de consentement éclairé, le sujet ou son représentant légal autorise cet accès ;
- l) le fait que les dossiers permettant d'identifier le sujet resteront confidentiels et, dans les limites permises par les lois et règlements en vigueur, ne seront pas rendus publics (si les résultats de l'essai sont publiés, l'identité du sujet demeurera confidentielle) ;

m) le fait que le sujet ou son représentant légal sera informé rapidement de toutes les nouvelles données pouvant influencer le consentement du sujet à maintenir sa participation à l'essai ;

n) les raisons pour lesquelles la participation du sujet pourrait prendre fin ;

o) la durée prévue de la participation du sujet à l'essai ;

p) le nombre approximatif de sujets participant à l'essai.

3.8.10 Avant sa participation à l'essai, le sujet ou son représentant légal doit recevoir un exemplaire du formulaire de consentement éclairé signé et daté et tout autre document d'information fourni aux sujets. Pendant sa participation à l'essai, le sujet ou son représentant légal doit recevoir un exemplaire des mises à jour du formulaire de consentement signé et daté et un exemplaire de toutes les modifications apportées à l'information écrite fournie aux sujets.

3.8.11 Lorsqu'un essai clinique porte sur des sujets qui peuvent uniquement participer à l'essai avec le consentement de leur représentant légal (mineurs ou patients atteints de démence grave), le sujet doit être renseigné sur l'essai dans les limites de sa compréhension et, s'il le peut, le sujet doit signer et dater personnellement le formulaire de consentement éclairé.

3.9 Dossiers et rapports :

3.9.1 L'investigateur doit veiller à ce que les données figurant dans les cahiers d'observation et dans tous les autres rapports requis soient exactes, complètes, lisibles et présentées régulièrement au promoteur.

3.9.2 Les données consignées dans les cahiers d'observation, qui sont reprises des documents sources, doivent correspondre aux données figurant dans ces documents, sinon les écarts devront être expliqués.

3.9.3 Toute modification ou correction apportée à un cahier d'observation doit être datée, paraphée et expliquée (si nécessaire) et ne doit pas rendre illisible l'entrée originale (une trace de vérification doit être conservée). Cette règle s'applique aux modifications ou corrections effectuées aussi bien par écrit que par voie électronique. L'investigateur doit conserver des dossiers faisant état des modifications et des corrections.

3.9.4 Les documents sources doivent être conservés pendant au moins deux ans après la fin de l'étude.

3.9.5 Les aspects financiers de l'essai doivent être établis par écrit dans un protocole d'accord entre le promoteur et l'investigateur.

3.9.6 Sur demande du moniteur, ou d'un organisme approprié, l'investigateur doit prendre les dispositions nécessaires pour que ces derniers aient directement accès à tous les dossiers concernant l'essai.

3.10 Rapport sur la tolérance :

3.10.1 Tous les effets indésirables graves (EIG) doivent être signalés immédiatement au promoteur, au centre national de pharmacovigilance et aux autorités de tutelle, sauf ceux qui, selon le protocole ou un autre document (brochure de l'investigateur, p. ex.), n'ont pas besoin d'être signalés de toute urgence. Ces rapports urgents doivent être suivis rapidement par des rapports détaillés écrits. Les rapports urgents et les rapports de suivi doivent renvoyer aux sujets uniquement par leurs numéros de code uniques plutôt que par leur nom, leur numéro d'identification personnel ou leur adresse.

3.10.2 Les effets indésirables ou les anomalies biologiques mentionnées dans le protocole comme étant fondamentaux pour les évaluations de la tolérance doivent être signalées au promoteur, conformément aux exigences en matière de rapports et aux délais spécifiés par le promoteur dans le protocole.

3.10.3 En ce qui concerne les décès, l'investigateur doit fournir au promoteur et au comité consultatif d'évaluation des essais cliniques toute information additionnelle requise (rapports d'autopsie et rapports médicaux finaux par exemple).

3.11 Abandon ou interruption prématuré d'un essai :

Si l'essai est abandonné ou interrompu prématurément pour une raison quelconque, l'investigateur doit informer rapidement les sujets participant à l'essai, veiller à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis et, informer les organismes de réglementation. S'ajoutent à ces exigences les prescriptions suivantes:

3.11.1 Si l'investigateur abandonne ou interrompt un essai sans l'autorisation préalable du promoteur, il doit informer le promoteur et le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques et doit leur fournir par écrit les raisons détaillées pour lesquelles l'essai a été abandonné ou interrompu.

3.11.2 Si le promoteur abandonne ou interrompt un essai, il doit informer rapidement l'investigateur qui doit informer rapidement le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques et lui fournir par écrit les raisons détaillées pour lesquelles l'essai a été abandonné ou interrompu.

3.11.3 Si le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques abandonne ou interrompt un essai en annulant son opinion favorable, l'investigateur doit informer le promoteur et doit lui fournir par écrit les raisons détaillées pour lesquelles l'essai a été abandonné ou interrompu.

4 – DISPOSITIONS RELATIVES AU PROMOTEUR :

4.1 Assurance de la qualité et contrôle de la qualité :

4.1.1 Le promoteur doit mettre en place et tenir à jour des systèmes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité afin que les essais soient réalisés conformément au protocole, aux BPEC et aux exigences réglementaires en vigueur et que les données soient produites, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

4.1.2 Le promoteur doit conclure des contrats avec toutes les parties concernées pour assurer l'accès direct à tous les lieux où se déroule l'essai, aux données/source et aux rapports afin qu'il puisse effectuer le monitoring et la vérification nécessaire et que les autorités compétentes puissent procéder aux inspections requises.

4.1.3 Un contrôle de la qualité doit être effectué à toutes les étapes de la manipulation des données pour assurer la fiabilité et le traitement approprié de toutes les données.

4.1.4 Les accords, conclus entre le promoteur et l'investigateur doivent être inclus dans le protocole ou dans un document distinct.

4.2 Organisme de recherche sous contrat (ORC) :

4.2.1 Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité des tâches et fonctions liées à l'essai à un ORC, mais il demeure toujours responsable de la qualité et de l'intégrité des données relatives à l'essai. L'ORC doit mettre en place des systèmes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité.

4.2.2 Toutes les tâches et fonctions qui ont été déléguées à un ORC et que celui-ci a accepté doivent être précisées par écrit.

4.2.3 Toutes les tâches et fonctions qui n'ont pas été expressément déléguées à un ORC demeurent sous la responsabilité du promoteur.

4.2.4 Tous les points concernant un promoteur dans le présent document s'appliquent également à un ORC dans la mesure où un ORC a accepté d'exécuter les tâches et fonctions d'un promoteur.

4.3 Conception de l'essai :

Le promoteur doit faire appel à des personnes qualifiées (biostatisticiens, pharmacologues, médecins, etc.) et ce, à toutes les étapes de l'essai (conception du protocole et des cahiers d'observation, planification des analyses, analyse et rédaction des rapports préliminaires et définitifs de l'essai clinique).

4.4 Gestion de l'essai et tenue des dossiers :

4.4.1 Le promoteur doit conserver tous les documents essentiels qui lui sont propres, conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

4.4.2 Si le promoteur interrompt le processus de développement clinique d'un produit de recherche, il doit informer tous les investigateurs participant à l'essai et les autorités de tutelle et doit conserver tous les documents pendant au moins deux ans après l'interruption.

4.4.3 Tout transfert des droits de propriété des données doit être signalé aux autorités appropriées, conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

4.4.4 Le promoteur doit informer l'investigateur par écrit du fait que les dossiers liés à l'essai doivent être conservés et doit également l'aviser par écrit au moment où ces dossiers n'ont plus à être conservés.

4.5 Choix des investigateurs :

4.5.1 Le promoteur doit choisir les investigateurs qui réaliseront l'essai. Tous les investigateurs doivent posséder la formation et l'expérience requises et disposer des ressources nécessaires pour réaliser l'essai qui leur a été confié de façon appropriée. La formation d'un comité de coordination et le choix des investigateurs chargés de la coordination des essais multicentriques incombent au promoteur. L'investigateur principal doit être agréé comme expert par les autorités de tutelle.

4.5.2 Avant de conclure un accord avec un investigateur pour la réalisation d'un essai, le promoteur doit lui fournir le protocole et la brochure investigateur mise à jour et lui laisser suffisamment de temps pour examiner le protocole et les documents qui lui ont été remis.

4.5.3 Le promoteur doit veiller à ce que l'investigateur s'engage :

a) à réaliser l'essai conformément aux BPEC, aux exigences réglementaires en vigueur et au protocole qu'il a approuvé et pour lequel le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques a donné une opinion favorable ;

b) à respecter les procédures relatives à l'enregistrement et à la présentation des données ;

c) à accepter les activités de contrôle, d'audit et d'inspection ;

d) à conserver les documents essentiels liés à l'essai jusqu'à ce qu'il l'informe du fait que ceux-ci n'ont plus à être conservés.

Le promoteur et l'investigateur doivent signer le protocole ou un autre document pour confirmer cet accord.

4.6 Répartition des tâches et des fonctions :

Avant d'entreprendre un essai, le promoteur doit définir, établir et répartir toutes les tâches et fonctions liées à l'essai.

4.7 Indemnisation des sujets et des investigateurs :

4.7.1 Si les exigences réglementaires en vigueur le stipulent, le promoteur doit fournir une assurance à l'investigateur ou le protéger (protection juridique et financière) contre les réclamations liées à l'essai, exception faite des réclamations basées sur une faute ou une négligence professionnelle.

4.7.2 Le cas échéant, le mode d'indemnisation des sujets participant à l'essai doit être conforme aux exigences réglementaires en vigueur.

4.8 Financement :

Les aspects financiers de l'essai doivent être indiqués et justifier (indemnisation des frais engagés de toutes les personnes impliquées dans l'essai) dans un protocole financier écrit entre le promoteur et l'investigateur.

4.9 Déclaration/présentation aux autorités de tutelle :

Avant d'entreprendre un essai clinique, le promoteur et/ou l'investigateur doivent présenter toutes les demandes requises aux autorités compétentes. Toutes les déclarations/présentations doivent être datées et contenir suffisamment de renseignements pour identifier le protocole.

4.10 Confirmation concernant l'examen du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques :

Le promoteur doit demander à l'investigateur de lui remettre l'opinion favorable écrite du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques .

4.11 Information sur les produits de recherche :

4.11.1 Au moment de planifier un essai, le promoteur doit s'assurer qu'il existe suffisamment de données sur la tolérance et l'efficacité provenant d'études non cliniques ou cliniques pour justifier l'exposition humaine aux produits de recherche (mode d'administration, posologie, durée et population à étudier).

4.11.2 Le promoteur doit mettre à jour la brochure de l'investigateur.

4.12 Fabrication, emballage, étiquetage et codage des produits de recherche :

4.12.1 Le promoteur doit s'assurer que les produits de recherche (incluant les comparateurs actifs) et le placebo (s'il y a lieu) sont fabriqués conformément aux BPF. De plus, l'étiquetage doit être conforme aux exigences réglementaires en vigueur.

4.12.2 Les produits de recherche doivent être emballés de manière à en prévenir la contamination et une détérioration inacceptable durant le transport et l'entreposage.

4.12.3 Dans les essais en simple ou en double aveugle, le système de codage des produits de recherche doit comprendre un mécanisme permettant l'identification rapide des produits en cas d'urgence médicale.

4.13 Fourniture et manipulation des produits de recherche :

4.13.1 Le promoteur doit fournir les produits de recherche à l'investigateur.

4.13.2 Le promoteur ne doit pas fournir les produits de recherche à l'investigateur avant d'avoir obtenu tous les documents requis (entre autre l'opinion du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques).

4.13.3 Le promoteur doit s'assurer que les procédures écrites comportent des instructions que l'investigateur doit suivre pour la manipulation et l'entreposage des produits de recherche destinés à l'essai ainsi que la documentation s'y rapportant.

4.13.4 Le promoteur doit :

- a) assurer la livraison des produits de recherche aux investigateurs ;
- b) tenir des dossiers décrivant les diverses étapes relatives à l'expédition, à la réception, à la distribution, au retour et à la destruction des produits de recherche ;
- c) mettre en place un système permettant de récupérer et d'éliminer les produits de recherche inutilisés et de consigner les données relatives au processus d'élimination.

4.13.5 Le promoteur doit :

- a) prendre des mesures pour assurer la stabilité des produits de recherche pendant la période d'utilisation ;
- b) garder une quantité suffisante des produits de recherche utilisés dans les essais pour reconfirmer certaines caractéristiques, si cela devient nécessaire, et tenir des dossiers faisant état des analyses et des caractéristiques des échantillons par lot. Dans la mesure où la stabilité des produits le permet, les échantillons doivent être conservés jusqu'à ce que les analyses des données de l'essai soient terminées.

4.14 Accès aux dossiers :

4.14.1 Le promoteur doit s'assurer que le protocole ou tout autre accord écrit précise que l'investigateur autorise l'accès direct aux données/source pour permettre l'audit et l'inspection réglementaire concernant l'essai.

4.14.2 Le promoteur doit s'assurer que tous les sujets ont autorisé, par écrit, l'accès direct à leur dossier médical original aux fins de l'audit, de l'examen du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques et de l'inspection réglementaire concernant l'essai.

4.15 Information sur l'innocuité :

4.15.1 Le promoteur est responsable de l'évaluation continue de l'innocuité des produits de recherche.

4.15.2 Le promoteur doit informer rapidement tous les investigateurs et les autorités de tutelle des résultats susceptibles de nuire à la sécurité des sujets, ou d'avoir une incidence sur le déroulement de l'essai.

4.16 Rapport sur les effets indésirables :

4.16.1 Le promoteur doit faire parvenir rapidement à tous les investigateurs concernés, au comité consultatif d'évaluation des essais cliniques, au centre national de pharmacovigilance et aux autorités de tutelle les rapports sur tous les effets indésirables d'un médicament qui sont à la fois graves et inattendus.

4.16.2 Ces rapports doivent être conformes aux exigences réglementaires en vigueur et aux lignes directrices concernant la gestion des données sur la sécurité des essais cliniques de la CIH : définitions et normes liées à la présentation accélérée de rapports (*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

4.16.3 Le promoteur doit soumettre aux autorités de tutelle toutes les mises à jour tous les rapports périodiques concernant la sécurité, conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

4.17 Monitoring :

4.17.1 But :

Le but du monitoring d'un essai est de vérifier si :

- a) les droits et le bien-être des sujets humains sont protégés ;
- b) les données présentées sont exactes et complètes et si elles peuvent être vérifiées dans les documents de base ;
- c) l'essai est réalisé conformément au protocole, aux modifications approuvés, aux BPEC et aux exigences réglementaires en vigueur.

4.17.2 Choix et qualifications des moniteurs :

- a) Les moniteurs doivent être nommés par le promoteur.
- b) Ils doivent posséder la formation appropriée ainsi que les connaissances scientifiques ou cliniques requises pour bien surveiller le déroulement de l'essai. Leurs qualifications doivent être appuyées par des documents.

c) Ils doivent connaître parfaitement les produits de recherche, le protocole, le formulaire de consentement éclairé et tout autre document d'information à fournir aux sujets, les modes opératoires du promoteur, les BPEC et les exigences réglementaires en vigueur.

4.17.3 Portée et nature du monitoring :

Le promoteur doit veiller à ce que les essais soient suivis régulièrement. Il faut assurer un suivi sur les lieux, avant et durant l'essai.

4.17.4 Responsabilités du moniteur :

Conformément aux exigences du promoteur, le moniteur doit :

a) Servir de lien principal de communication entre le promoteur et l'investigateur.

b) S'assurer que l'investigateur possède les qualifications et les ressources adéquates et que celles-ci le demeurent durant toute la période de l'essai.

c) S'assurer que les installations, l'équipement, ainsi que le personnel assurent le déroulement de l'essai de façon sûre et appropriée et le demeurent durant toute la période d'essai.

d) S'assurer que :

(i) les durées et les conditions d'entreposage des produits de recherche sont convenables et que les quantités de produits fournies sont suffisantes ;

(ii) les produits de recherche sont fournis uniquement aux sujets qui sont autorisés à les recevoir, et ce, conformément aux doses spécifiées dans le protocole ;

(iii) les sujets ont reçu les instructions nécessaires pour utiliser, manipuler, conserver et retourner les produits de recherche ;

(iv) la réception, l'utilisation et le retour des produits de recherche sur les lieux de l'essai sont contrôlés et indiqués ;

(v) l'élimination des produits de recherche inutilisés sur les lieux de l'essai est conforme aux exigences réglementaires en vigueur et à celles du promoteur ;

e) S'assurer que l'investigateur respecte le protocole approuvé et toutes les modifications approuvées, s'il y a lieu.

f) S'assurer que le consentement éclairé écrit de tous les sujets a été obtenu avant que ceux-ci ne participent à l'essai.

g) Veiller à ce que l'investigateur reçoive la brochure de l'investigateur à jour, tous les documents ainsi que toutes les fournitures nécessaires pour réaliser l'essai de façon appropriée et respecter les exigences réglementaires en vigueur.

h) Veiller à ce que l'investigateur et le personnel chargé de l'essai soient bien informés à propos de l'essai.

i) S'assurer que l'investigateur et le personnel chargé de l'essai accomplissent les fonctions conformément au protocole et à tout autre accord conclu entre le promoteur et l'investigateur et qu'ils n'ont pas délégué ces fonctions à des personnes non autorisées.

j) S'assurer que l'investigateur ne fait participer que des sujets admissibles.

k) Rendre compte du rythme auquel les sujets sont recrutés.

l) S'assurer que les documents de base et les autres dossiers liés à l'essai sont exacts, complets et à jour.

m) Vérifier si les renseignements figurant dans les cahiers d'observation, les documents de base et les autres dossiers liés à l'essai sont exacts et complets.

Le moniteur doit s'assurer plus particulièrement que :

- (i) les données exigées par le protocole sont consignées avec exactitude dans les cahiers d'observation et qu'elles correspondent à celles qui figurent dans les documents de base ;

- (ii) les modifications concernant les doses et le traitement sont consignées correctement pour tous les sujets participant à l'essai ;

- (iii) les effets indésirables, les médicaments concomitants et les maladies intercurrentes sont signalés conformément au protocole sur les cahiers d'observation ;

- (iv) les rendez-vous auxquels les sujets ne se présentent pas, les analyses qui ne sont pas effectuées et les examens qui ne sont pas réalisés sont indiqués clairement dans les cahiers d'observation ;

- (v) tous les retraits et les abandons des sujets participant à l'essai sont indiqués et expliqués dans les cahiers d'observation.

n) Informer l'investigateur de toutes les entrées erronées, manquantes ou illisibles dans les cahiers d'observation. Le moniteur doit s'assurer que les corrections, les suppressions ou les ajouts appropriés sont effectués, datés, expliqués (s'il y a lieu) et paraphés par l'investigateur ou par un membre du personnel chargé de l'essai et autorisé à parapher les modifications apportées aux cahiers d'observation au nom de l'investigateur. Cette autorisation doit être confirmée par écrit.

o) S'assurer que tous les effets indésirables sont signalés de façon appropriée et dans les délais établis par les BPEC, le protocole, le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques, le promoteur et les exigences réglementaires en vigueur.

p) S'assurer que l'investigateur conserve les documents essentiels.

q) Informer l'investigateur de tout écart lié au protocole, aux modes opératoires, aux BPEC et aux exigences réglementaires en vigueur et prendre les mesures appropriées pour que de tels écarts ne se reproduisent plus.

4.17.5 Méthodes de monitoring :

Le moniteur doit respecter les modes opératoires établis par le promoteur ainsi que les autres procédures établies par ce dernier concernant le suivi d'un essai particulier.

4.17.6 Rapport de monitoring :

a) Le moniteur doit présenter un rapport écrit au promoteur après chaque visite des lieux ou après chaque communication liée à l'essai.

b) Les rapports doivent comprendre la date de la visite, l'endroit visité, le nom du moniteur ainsi que le nom de l'investigateur ou de toute autre personne avec qui, il a communiqué.

c) Les rapports doivent comprendre les commentaires rédigés par le moniteur concernant les résultats/faits importants, les écarts et les lacunes, les conclusions, les mesures prises ou à prendre ainsi que les mesures recommandées pour assurer la conformité de l'essai.

4.18 Audit :

Lorsque le promoteur procède à un audit, dans le cadre du système d'assurance de la qualité, il doit tenir compte des points suivants :

4.18.1 But :

Le but de l'audit effectué par le promoteur, ne faisant pas partie des fonctions courantes de monitoring et de contrôle de la qualité, doit évaluer le déroulement de l'essai et sa conformité avec le protocole, les modes opératoires, les BPEC et les exigences réglementaires en vigueur.

4.18.2 Choix et qualifications des auditeurs :

a) le promoteur doit confier les tâches d'audit à des personnes n'ayant aucun lien avec les essais cliniques.

b) Le promoteur doit s'assurer que les auditeurs possèdent la formation et l'expérience requises pour mener des vérifications de façon appropriée. Les qualifications des auditeurs doivent être appuyées par des documents.

4.18.3 Procédures d'audit :

a) Le promoteur doit veiller à ce que l'audit des essais cliniques soit mené conformément aux procédures écrites qu'il a établies concernant les éléments à vérifier, la façon d'effectuer l'audit, la fréquence des audits ainsi que la présentation et le contenu des rapports de l'audit.

b) Les observations et les conclusions de l'auditeur doivent être consignées par écrit.

c) Pour assurer l'autonomie et la valeur de la fonction de l'audit, les organismes de réglementation ne doivent pas demander que les rapports d'audit soient présentés de façon systématique. Ils peuvent demander à avoir accès à un rapport d'audit de façon ponctuelle dans les cas graves de non-conformité aux BPEC ou de poursuites judiciaires.

d) Lorsque les lois ou les règlements en vigueur l'exigent, le promoteur doit fournir un certificat d'audit.

4.19 Non-conformité :

4.19.1 Si un investigateur ou l'un des membres du personnel du promoteur ne respecte pas le protocole, les modes opératoires, les BPEC ou les exigences réglementaires en vigueur, le promoteur doit prendre rapidement des mesures pour assurer la conformité à ces directives.

4.19.2 Si un auditeur ou un moniteur constate que des cas de non-conformité graves ou persistants sont associés à un investigateur, le promoteur doit mettre fin à la participation de cet investigateur à l'essai. Lorsque la participation à l'essai d'un investigateur est annulée pour raison de non-conformité, le promoteur doit en informer rapidement les autorités de tutelle.

4.20 Interruption ou abandon prématuré d'un essai :

Si un essai est abandonné ou interrompu prématurément, le promoteur doit informer rapidement les investigateurs et les autorités de tutelle de cette décision et des raisons s'y rattachant. Le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques doit lui aussi être informé rapidement, le promoteur et/ou l'investigateur doivent lui expliquer les raisons de cette décision, conformément aux exigences réglementaires en vigueur

4.21 Rapports sur un essai clinique :

Que l'essai soit terminé ou qu'il ait été abandonné prématurément, le promoteur doit veiller à ce que les rapports sur l'essai clinique soient préparés et présentés aux autorités de tutelle conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

4.22 Essais multicentriques :

Pour les essais multicentriques, le promoteur doit s'assurer que :

4.22.1 tous les investigateurs réalisent l'essai en respectant le protocole ;

4.22.2 les cahiers d'observation permettent la collecte des données requises à tous les centres où se déroule l'essai multicentrique ; dans le cas des investigateurs qui recueillent des données additionnelles, des cahiers d'observation supplémentaires doivent également être remis ;

4.22.3 les responsabilités des investigateurs chargés de la coordination et des autres investigateurs participants sont déterminées par écrit avant le début de l'essai ;

4.22.4 tous les investigateurs reçoivent des instructions concernant le respect du protocole et d'un ensemble de normes uniformes sur l'évaluation des résultats cliniques et des résultats de laboratoire ainsi que sur la façon de remplir les cahiers d'observation ;

4.22.5 des mesures ont été prises pour faciliter la communication entre les investigateurs.

5 – DISPOSITIONS RELATIVES AU PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE ET AUX MODIFICATIONS AU PROTOCOLE :

Un protocole d'essai doit habituellement comporter les chapitres ci-dessous :

5.1 Renseignements généraux :

5.1.1 Titre du protocole, numéro d'identification du protocole ainsi que sa date d'apparition. Toutes les modifications apportées au protocole doivent être également datées et numérotées.

5.1.2 Nom et adresse du promoteur et du moniteur.

5.1.3 Nom et qualité de l'investigateur responsable de la réalisation de l'essai, ainsi que les coordonnées complètes de l'établissement où se déroule l'étude.

5.1.4 Nom et adresse des laboratoires biologiques ainsi que des autres services médicaux participant à l'essai.

5.2 Renseignements de base :

Les renseignements de base ci-dessous doivent figurer dans un chapitre intitulé « introduction » :

5.2.1 Nom et description du produit de recherche.

5.2.2 Sommaire des résultats d'études expérimentales et d'autres essais cliniques ayant un rapport avec le protocole.

5.2.3 Sommaire des risques et des bénéfices pour les sujets humains, justifiant l'intérêt de l'essai.

5.2.4 Description de la population à étudier.

5.2.5 Références à la documentation et aux données ayant un lien avec l'essai et servant de renseignements généraux pour l'essai.

5.3 Objectifs et but de l'essai :

Description détaillée de l'objectif principal et du but de l'essai ainsi que la description de l'objectif secondaire.

5.4 Plan expérimental de l'essai :

L'intégrité scientifique et la fiabilité des données de l'essai reposent dans une large mesure sur la conception de l'essai. La description de la conception de l'essai doit comprendre les points suivants :

5.4.1 Description du type d'essai à réaliser (double aveugle, contrôlé contre placebo, conception parallèle, etc.) et un schéma de la conception, de la marche à suivre et des étapes de l'essai.

5.4.2 Description des mesures prises pour éviter les biais incluant :

- a) la distribution au hasard;
- b) le recours d'une méthode à l'insu.

5.4.3 Durée prévue de l'étude et description des différentes étapes de suivi des malades.

5.4.4 Description des « modalités d'arrêt » ou de poursuite du traitement.

5.4.5 Procédures de comptabilisation des produits de recherche, y compris les placebos et les comparateurs.

5.4.6 Liste des codes utilisés pour la répartition au hasard des traitements et conservation de la clé des codes.

5.4.7 Identification de toutes les données à consigner directement dans les cahiers d'observation

5.5 Choix et retrait des sujets :

5.5.1 Critères d'inclusion des sujets.

5.5.2 Critères d'exclusion des sujets.

5.5.3 Critères de retrait des sujets (abandon du traitement avec le produit de recherche ou de l'essai) et procédures précisant :

a) quand et comment retirer un sujet de l'essai ou annuler le traitement avec le produit de recherche ;

b) les données à recueillir pour les sujets ayant abandonné l'étude et le moment où ces données doivent être recueillies ;

c) les procédures pour remplacer les sujets, s'il y a lieu ;

d) le suivi des sujets ayant abandonné l'essai.

5.6 Traitement administré aux sujets :

5.6.1 Traitement à administrer aux sujets, notamment le nom de tous les produits, les doses, les schémas posologiques, les voies/modes d'administration et les périodes de traitement, y compris les périodes de suivi.

5.6.2 Médicaments/traitements autorisés et non autorisés avant ou durant l'essai.

5.7 Evaluation de l'efficacité :

5.7.1 Description des critères principaux et secondaires d'évaluation.

4.7.2 Méthodes et intervalles pour évaluer et valider les paramètres d'efficacité.

5.8 Evaluation de la tolérance :

5.8.1 Description des paramètres de tolérance.

5.8.2 Méthodes et intervalles pour évaluer, consigner et analyser les paramètres de tolérance.

5.8.3 Procédures pour obtenir les rapports pour consigner et signaler les effets indésirables et les maladies intercurrentes.

5.8.4 Type et durée du suivi des sujets ayant subi des effets indésirables.

5.9 Statistiques :

5.9.1 Description des méthodes statistiques à utiliser, y compris le calendrier de toutes les analyses périodiques prévues.

5.9.2 Nombre prévu des sujets. Pour les essais multicentriques, le nombre de sujets prévu pour chaque centre doit être indiqué. Raisons du choix de la taille de l'échantillon.

5.9.3 Niveau de signification à utiliser.

5.9.4 Critères d'abandon de l'essai.

5.9.5 Méthodes pour tenir compte des données manquantes, inutilisées ou erronées.

5.9.6 La marche à suivre pour signaler tous les écarts par rapport au plan statistique original doit être décrite et justifiée dans le protocole ou dans le rapport final.

5.9.7 Choix des sujets à inclure dans les analyses (tous les sujets choisis au hasard, tous les sujets ayant reçu une dose, tous les sujets admissibles, tous les sujets évaluable, etc.).

5.10 Accès direct aux documents/source :

Le promoteur doit s'assurer que le protocole ou tout autre accord écrit précise que les investigateurs autoriseront le monitoring, l'audit, l'examen par le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques et les inspections réglementaires liés à l'essai, en permettant l'accès direct aux données/documents de base.

5.11 Contrôle et assurance de la qualité.

5.12 Ethique :

Description des considérations éthiques liées à l'essai.

Déclaration indiquant que l'essai sera réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires en vigueur.

5.13 Règles en matière de publication :

Les responsabilités du promoteur et des investigateurs en matière de publication doivent être clairement précisées.

6 – DISPOSITIONS RELATIVES A LA BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR :

6.1 La brochure de l'investigateur (BI) est une compilation de données cliniques et non cliniques sur les produits de recherche, pouvant servir à l'étude. Son but est de fournir aux investigateurs et aux autres intervenants participant à l'essai des renseignements leur permettant de mieux comprendre le protocole.

6.2 L'information contenue dans la BI, doit être présentée de façon, simple, objective et non promotionnelle de manière à ce qu'un clinicien ou un investigateur éventuel puisse la comprendre et faire sa propre évaluation non biaisée des risques et des bénéfices associés à l'essai proposé.

6.3 La BI doit contenir le type d'information à inclure qui sera en fonction du stade de développement du produit de recherche. Si celui-ci est commercialisé et que sa pharmacologie est très bien comprise par les praticiens, il n'est pas nécessaire de produire une BI exhaustive. Dans un tel cas, une brochure d'information générale sur le produit, une notice d'accompagnement ou une étiquette peuvent être des solutions appropriées, à condition que ces documents fournissent de l'information à jour, complète et détaillée sur tous les aspects du produit de recherche pouvant se révéler importants pour l'investigateur. Si un produit commercialisé fait l'objet d'une étude en vue d'une nouvelle utilisation, une BI propre à cette nouvelle utilisation doit être préparée.

6.4 Le promoteur doit s'assurer que les investigateurs ont une BI à jour; de leur côté, les investigateurs doivent se charger de remettre la BI à jour au comité consultatif d'évaluation des essais cliniques. S'il est impossible de rédiger une BI officielle, le promoteur doit alors inclure dans le protocole d'essai une section de renseignements généraux renfermant l'information minimale à jour décrite dans le présent document.

6.5 La BI doit comprendre les éléments suivants :

6.5.1 Page titre :

La page titre doit comprendre le nom du promoteur, des renseignements identifiant chaque produit de recherche, la date de parution, le numéro de référence et la date de l'édition doivent aussi être indiqués.

6.5.2 Déclaration de confidentialité :

Le promoteur peut souhaiter inclure une déclaration obligeant l'investigateur de considérer la BI comme un document confidentiel à l'usage exclusif de l'équipe de l'investigateur et du comité consultatif d'évaluation des essais cliniques.

6.6 Contenu de la brochure de l'investigateur :

L'objectif global de la BI est d'aider l'investigateur à comprendre les risques et les réactions indésirables possibles ainsi que les analyses, les observations et les précautions particulières pouvant être associées à un essai clinique. Cette compréhension doit reposer sur les propriétés physiques, chimiques, pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du produit de recherche. Il faut également fournir à l'investigateur clinique une orientation concernant la reconnaissance et le traitement des surdoses possibles et des réactions indésirables à un médicament, fondés sur des expériences antérieures réalisés sur des humains et sur la pharmacologie du produit de recherche.

La BI doit comprendre les sections suivantes ci-dessous :

1 Sommaire

2 Introduction

3 Propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques et formulation des produits de recherche.

4 Etudes non cliniques

4 - 1 Etudes pharmacologiques non cliniques

4 - 2 Comportement pharmacocinétique et métabolique du produit chez les animaux

4 - 3 Etudes toxicologiques

5 Effets sur les humains

5 - 1 Comportement pharmacocinétique et métabolique du produit chez les humains

5 - 2 Innocuité et efficacité

5 - 3 Pays de commercialisation du ou des produits de recherche

6 Références