

Annexe 1

Dispositions et principes directeurs relatifs aux bonnes pratiques dans les essais cliniques

Introduction

Les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine, ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces expérimentations ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches. On entend par crédibilité l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier.

Les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

Ces règles de bonnes pratiques cliniques s'appliquent à l'ensemble de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine et qui sont par définition des recherches interventionnelles réalisées en Tunisie et notamment en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ces règles de bonnes pratiques cliniques sont destinées aux promoteurs, aux investigateurs et à toute personne appelée à collaborer à l'expérimentation humaine portant sur des médicaments

1. Glossaire :

1.1. Accès direct :

Autorisation d'examiner, d'analyser, de vérifier et de prendre copie de tous les documents d'enregistrement et des rapports strictement nécessaires au contrôle d'une expérimentation humaine. Les personnes ayant un accès direct (par exemple, les personnes chargées du contrôle de qualité dont les moniteurs, les assistants de recherche clinique et les organismes de réglementation nationaux ou étrangers, auditeurs ainsi que toutes personnes appelées à collaborer aux recherches), prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

1.2. Amendement au protocole :

Description écrite des modifications apportées au protocole d'expérimentation humaine.

1.3. Assurance de la qualité :

Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que l'expérimentation est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

1.4. Audit d'une expérimentation médicale :

Examen indépendant et méthodique des activités et des documents relatifs à l'expérimentation en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette expérimentation ont été réalisées et si les données y afférentes ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées préétablies, des bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

1.5. Bonne pratique d'un essai clinique (BPC) :

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 pour l'investigateur :

Document daté et signé, qui décrit l'ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le médicament expérimental, qui sont pertinentes pour l'étude de ce médicament chez l'être humain.

Ce document fournit aux investigateurs et à tout autre intervenant dans l'expérimentation médicale des informations leur permettant de comprendre et de se conformer aux informations fournies dans le protocole, tels que le dosage du médicament expérimental, la posologie, le mode d'administration et les modalités de surveillance de la sécurité.

Les informations figurant dans la brochure pour l'investigateur sont présentées sous une forme concise, simple, objective, et non promotionnelle, de telle sorte qu'un médecin ou un investigateur éventuel puisse les comprendre et effectuer sa propre évaluation impartiale du bien-fondé de l'expérimentation proposée en se basant sur le rapport des bénéfices et des risques de celle-ci. Cela s'applique également à

toute mise à jour de la brochure pour l'investigateur. La brochure pour l'investigateur contient également des informations permettant de faciliter la prise en charge médicale des personnes qui se prêtent à l'expérimentation.

1.7. Cahier d'observation :

Document quel que soit son support (par exemple support papier, optique, magnétique ou électronique) destiné à recueillir par écrit toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à l'expérimentation et devant être transmises au promoteur.

1.8. Certificat d'audit :

Déclaration de l'auditeur attestant qu'un audit a été réalisé.

1.9. Code d'identification de la personne qui se prête à l'expérimentation :

Code unique attribué par l'investigateur à chaque personne qui se prête à l'expérimentation, afin de protéger l'identité de celle-ci, utilisé en remplacement de son nom, lorsque l'investigateur transmet des informations relatives à cette personne.

1.10. Collaborateur de l'investigateur :

Toute personne désignée par écrit par l'investigateur dans un lieu d'expérimentation pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non. (Voir également la définition de l'investigateur (1.30) et de l'investigateur principal (1.31)).

1.11. Comité de surveillance indépendant :

Comité indépendant, qui peut être mis en place par le promoteur pour évaluer de façon périodique l'évolution d'une expérimentation humaine, les données relatives à la sécurité et les événements déterminants en termes d'efficacité. Ce comité a également pour rôle de conseiller le promoteur sur la poursuite, la modification ou l'arrêt de l'expérimentation.

1.12. Confidentialité :

Maintien du secret, vis-à-vis des personnes non autorisées, concernant les informations relatives à l'expérimentation et aux personnes qui s'y prêtent.

1.13. Consentement de la personne sollicitée pour se prêter à l'expérimentation :

Manifestation libre, éclairée et écrite (ou, en cas d'impossibilité, attestée par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur) de la volonté d'une personne en vue de participer à une expérimentation humaine donnée, après que lui a été délivrée l'information relative à l'essai, ainsi que les documents afférents à ce consentement.

1.14. Contrat ou convention :

Accord écrit, daté et signé entre deux ou plusieurs personnes définissant des dispositions relatives à la délégation et à la répartition des fonctions et des obligations relatives à la réalisation de l'expérimentation, et concernant le cas échéant des aspects financiers.

1.15. Contrôle de la qualité :

Techniques et activités à caractère opérationnel mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de la qualité, pour vérifier que les exigences de qualité applicables aux activités liées à l'expérimentation sont satisfaites.

1.16. Documentation :

Tout document, quel que soit son support (notamment support papier, électronique, magnétique ou optique, par exemple les images de scanner, les radiographies et les tracés d'électrocardiogramme), décrivant ou enregistrant les méthodes, la conduite ou les résultats de l'expérimentation, les facteurs influençant le déroulement de cette recherche et les mesures prises.

1.17. Documents essentiels :

Documents permettant, de façon individuelle et par leur ensemble, d'évaluer la conduite d'une expérimentation et la qualité des données produites.

1.18. Documents sources :

Documents originaux, données et enregistrements présentant un intérêt pour l'expérimentation (par exemple dossiers médicaux, fichiers administratifs, comptes rendus de laboratoire, notes de service, agendas et carnets d'autoévaluation des personnes se prêtant l'expérimentation, registres de dispensation de la pharmacie, enregistrements d'appareils automatisés, copie ou transcription authentifiée, microfiches, négatifs de photographie, microfilms ou supports magnétiques, radiographies, partie du cahier d'observation dans laquelle les données sont

recueillies directement conformément aux dispositions du protocole, dossiers concernant les personnes se prêtant à l'expérimentation et documents relatifs à la recherche conservés à la pharmacie, dans les laboratoires et dans les services médico-techniques impliqués dans cette recherche).

1.19. Données sources :

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une expérimentation humaine et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

1.20. Dossier de la personne qui se prête à l'expérimentation ou dossier médical :

Ensemble de documents réunissant les informations personnelles et médicales concernant une personne qui se prête à une expérimentation humaine (par exemple dossier hospitalier, fiche d'observation...). La personne concernée peut être malade ou ne présenter aucune affection, notamment pour les recherches qui se déroulent dans les lieux d'expérimentation autorisés. Dans le cadre de l'expérimentation, ce dossier sert à la vérification de l'authenticité et de la cohérence des informations recueillies dans le cahier d'observation et si nécessaire à compléter ou à corriger ce cahier, pour autant que les conditions réglementant l'utilisation et la consultation de ces documents soient respectées (voir Confidentialité).

La participation de la personne à l'essai ainsi que les modalités du recueil de son consentement et de la délivrance de l'information en vue de le recueillir sont précisées dans ce dossier. (Voir la définition des documents sources (1.18)).

1.21. Effet indésirable :

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

1.22. Effet indésirable inattendu :

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant notamment dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament expérimental est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

1.23. Essai clinique ou expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine :

Une expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine est entendue comme tout essai clinique (réalisé sur l'être humain) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

1.24. Essai multicentrique :

Essai clinique réalisé selon un même protocole dans plusieurs lieux et donc par plusieurs investigateurs.

1.25. Essai non clinique :

Essai non réalisé sur l'être humain, destiné à évaluer les propriétés et l'innocuité d'un médicament.

1.26. Événement indésirable :

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une expérimentation que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette expérimentation.

1.27. Événement ou effet indésirable grave :

Tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à l'expérimentation, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, quelle que soit la dose administrée.

1.28. Fait nouveau :

Tout fait intéressant l'expérimentation ou le médicament faisant l'objet de l'expérimentation et susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, qui conduit le promoteur et l'investigateur à prendre des mesures de sécurité urgentes appropriées.

1.29. Inspection :

Contrôle officiel par les autorités compétentes des documents, des locaux et matériels, des enregistrements et de toutes les autres ressources

considérées par ces autorités comme étant en rapport avec l'expérimentation. Ceux-ci peuvent se trouver dans les lieux de recherches, dans les locaux du promoteur ou de l'organisme prestataire de services ou dans tout autre lieu impliqué dans l'essai.

1.30. Investigateur(s) :

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de l'expérimentation sur un lieu.

1.31. Investigateur principal :

Si, sur un lieu d'expérimentation, l'expérimentation est réalisée par une équipe, l'investigateur peut être appelé investigateur principal. (Voir également la définition du collaborateur de l'investigateur (1.10)).

1.32. Investigateur coordonnateur :

Lorsque le promoteur d'une expérimentation confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

1.33. Lieu de l'expérimentation :

Lieu de soins, un établissement de soin ou de recherche public ou privé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à l'expérimentation et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une expérimentation humaine. Ces lieux doivent répondre aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

1.34. Médicament expérimental :

Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une expérimentation humaine, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

1.35. Médicament utilisé comme référence :

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme témoin dans une expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

1.36. Mise en insu (ou aveugle) :

Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans l'expérimentation ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à l'expérimentation. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à l'expérimentation n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête à l'expérimentation, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués. Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ».

1.37. Modification substantielle :

Modification survenant après le commencement de l'expérimentation, ayant un impact significatif sur tout aspect de l'expérimentation, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de l'expérimentation, le cas échéant, sur la qualité et la sécurité des médicaments expérimentaux, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'expérimentation ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

1.38. Moniteur, assistant ou attaché de recherche clinique :

Personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'expérimentation et le contrôle de sa qualité.

1.39. Organisme prestataire de services :

Personne physique ou morale à laquelle un promoteur délègue par contrat l'ensemble ou certaines de ses fonctions liées à l'expérimentation, tout en en gardant les responsabilités y afférentes.

1.40. Piste ou tracé d'audit :

Documentation permettant de reconstituer le déroulement des événements apparus lors de la réalisation de l'expérimentation.

1.41. Procédures opératoires standardisées (POS) :

Instructions détaillées, écrites, préétablies visant à uniformiser la manière d'effectuer une activité.

1.42. Promoteur :

Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une expérimentation médicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

1.43. Protocole :

Document daté, approuvé par le promoteur et par l'investigateur, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de l'expérimentation.

Le terme protocole s'applique au protocole initial et aux amendements apportés à celui-ci.

1.44. Randomisation (ou tirage au sort) :

Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à l'expérimentation est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de l'expérimentation.

1.45. Rapport d'audit :

Enregistrement complet, précis et factuel des résultats de l'audit, rédigé par l'auditeur.

1.46. Rapport d'analyse intermédiaire :

Rapport décrivant les résultats intermédiaires de l'expérimentation et leur évaluation, basé sur les analyses réalisées au cours de l'expérimentation, avant le recueil du critère de jugement pour le nombre de personnes se prêtant à l'expérimentation nécessaire total calculé dans le protocole.

1.47. Rapport de l'essai ou rapport final :

Document écrit qui comporte une description de l'essai, des médicaments expérimentaux, du matériel et des méthodes prévues et mises en œuvre comprenant notamment les méthodes statistiques, une présentation et une évaluation des résultats cliniques, les analyses statistiques de ces résultats et une évaluation critique statistique et clinique.

1.48. Rapport ou compte rendu de suivi (ou rapport de monitoring ou de monitoring) :

Rapport écrit établi à l'attention du promoteur par le moniteur après chaque visite de lieu de l'expérimentation, ou après toute autre correspondance ou communication, conformément aux procédures opératoires standardisées du promoteur ou approuvées par lui.

1.49. Recherche interventionnelle :

Tout acte de diagnostic ou de surveillance réalisé sur la personne non justifié par la prise en charge médicale de la personne. Les stratégies thérapeutiques, les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance sont déterminées à l'avance par un protocole de l'expérimentation.

1.50. Recherche non interventionnelle :

Etude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies.

1.51. Représentant légal :

Personne physique 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.

1.52. Suivi de l'expérimentation (monitoring ou monitoring) :

Activité consistant à surveiller le déroulement d'une expérimentation humaine et à s'assurer qu'elle est conduite et que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

1.53 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.

1.54 Sujets vulnérables :

Personnes dont la volonté de participer à un essai clinique peut être indûment influencée par l'espoir, justifié ou non, de recevoir des avantages associés à leur participation, sous réserve de la compensation des contraintes subies prévue par la réglementation en vigueur, 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 de bonnes pratiques cliniques pour les expérimentations humaines portant sur des médicaments :

Le promoteur et l'investigateur s'assurent que les principes ci-dessous sont respectés dans le cadre de leurs obligations respectives.

2.1. Les expérimentations humaines portant sur des médicaments sont réalisées conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et dans le respect des présentes règles de bonnes pratiques cliniques. Les expérimentations humaines sont également menées dans le respect de la déclaration d'Helsinki sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains adoptées par l'assemblée générale de l'association médicale mondiale dans sa version en vigueur.

2.2. Aucune expérimentation humaine portant sur un médicament ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à l'expérimentation est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette expérimentation,

- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition,

- si l'expérimentation n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à l'expérimentation, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

2.3. L'intérêt des personnes qui se prêtent à une expérimentation humaine portant sur un médicament prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.

2.4. Aucune expérimentation humaine portant sur un médicament ne peut être effectuée sur l'être humain si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante. Leur respect doit être constamment maintenu.

2.5. Toute expérimentation humaine portant sur un médicament, qui est scientifiquement fondée, est décrite dans un protocole clair et détaillé.

2.6. Une expérimentation humaine portant sur un médicament est réalisée conformément au protocole ayant reçu l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) et l'approbation du ministre de la santé.

2.7. Les soins dispensés aux personnes qui se prêtent à l'expérimentation et les décisions médicales s'effectuent toujours sous la responsabilité d'une personne justifiant d'une compétence appropriée, dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

2.8. Tout professionnel impliqué dans la conduite d'une expérimentation humaine portant sur un médicament possède la compétence appropriée pour pouvoir accomplir les fonctions qui lui sont attribuées.

La compétence d'un professionnel est validée par l'obtention du diplôme initial s'il en existe un, la mise en œuvre d'une formation continue, une activité professionnelle effective et un mécanisme régulier de mise en œuvre de revue par les pairs s'il existe.

2.9. Est recueilli préalablement à la réalisation de l'expérimentation sur une personne :

- son consentement libre, éclairé et écrit,

- ou, en cas d'impossibilité, l'attestation d'un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur,

- ou, le cas échéant, l'autorisation ou le consentement d'une ou des personnes prévues par les dispositions législatives en vigueur.

2.10. Toutes les données relatives à la recherche sont enregistrées, gérées et conservées de manière à pouvoir être précisément rapportées, interprétées et vérifiées.

2.11. Les informations recueillies concernant les personnes qui se prêtent à l'expérimentation sont traitées et conservées d'une façon strictement confidentielle et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

2.12. La fabrication, la préparation, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux sont effectués dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Ces médicaments sont en outre utilisés conformément aux dispositions du protocole ayant reçu un avis favorable.

2.13. Des procédures visant à assurer la qualité de chaque aspect de l'expérimentation sont mises en œuvre et respectées.

3. Comité de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine :

3.1. Composition, organisation et fonctionnement :

Les attributions, les compositions et les modalités de fonctionnement des Comité de protection des personnes se prêtant à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine (CPP) sont fixés par arrêté du ministre de la santé.

3.2. Procédure d'avis :

3.2.1. Avis initial :

Une expérimentation humaine portant sur un médicament ne peut être réalisée sans un avis favorable du CPP concerné conformément aux dispositions législatives en vigueur.

La demande d'avis sur un projet d'expérimentation humaine est adressée par le promoteur à l'un des CPP compétents pour le lieu où l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur exerce son activité.

Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de l'expérimentation, notamment au regard de la protection des personnes et selon la procédure décrite aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

3.2.2. Portée de l'avis :

L'avis rendu par un CPP sur un essai multicentrique ne vaut que pour les lieux d'expérimentations situés en Tunisie.

Un avis formulé par un comité d'éthique étranger ou international ne vaut pas pour la partie de l'expérimentation réalisée en Tunisie.

3.2.3. Modifications substantielles :

Toute modification substantielle apportée après le commencement de l'expérimentation doit obtenir avant sa mise en œuvre un avis favorable du CPP.

Le CPP se prononce sur les modifications substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui lui a été initialement soumis. Le CPP rend son avis selon les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

3.2.4. Fin de l'expérimentation :

Le CPP est informé par le promoteur que l'expérimentation est terminée et des raisons qui motivent son arrêt anticipé le cas échéant, au rapport final et au résumé du rapport final d'une expérimentation humaine portant sur un médicament.

3.2.5. Vigilance et mesures urgentes de sécurité :

Le CPP reçoit de la part du promoteur, conformément aux exigences législatives et réglementaires en vigueur :

- les suspicions d'effets indésirables graves inattendus lorsqu'elles apparaissent en Tunisie au cours de l'expérimentation, la (les) déclaration(s) semestrielle(s) et le(s) rapport(s) de sécurité,

- tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à l'expérimentation ou à la conduite de cette expérimentation et toute mesure de sécurité urgente.

3.3. Règles de fonctionnement :

Le CPP met en place, rédige par écrit et suit des procédures garantissant qu'il est organisé et qu'il fonctionne conformément aux dispositions de la présente annexe et aux exigences législatives et réglementaires en vigueur.

3.4. Documentation et archivage :

Le CPP conserve les dossiers, rapports, délibérations et avis, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant une période de dix ans après la fin de l'expérimentation ou son arrêt anticipé.

Le CPP peut présenter aux investigateurs et aux promoteurs la liste de ses membres et, sur demande motivée, son règlement intérieur et ses procédures.

4. Investigateur :

Dans le cadre de ses obligations, l'investigateur s'assure notamment que les principes définis au chapitre 2 de la présente annexe sont respectés au cours de l'expérimentation.

4.1. Compétence et obligations de l'investigateur :

4.1.1. L'investigateur est un médecin remplissant les conditions d'exercice de la médecine et ayant la compétence appropriée pour assumer les obligations qui lui sont confiées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et par la présente annexe. Il fournit au promoteur un curriculum vitae à jour, daté et signé, permettant d'évaluer son aptitude à diriger et surveiller l'expérimentation.

4.1.2. L'investigateur a une bonne connaissance du ou des médicaments expérimentaux, tels que décrits dans le protocole, la brochure pour l'investigateur ou l'éventuel résumé des caractéristiques du produit et les autres informations communiquées par le promoteur concernant le produit

4.1.3. L'investigateur connaît et respecte les dispositions législatives et réglementaires en vigueur relatives aux expérimentations humaines portant sur des médicaments et les présentes règles de bonnes pratiques cliniques. Il connaît et respecte le protocole et les procédures de travail convenues avec le promoteur.

4.1.4. L'investigateur permet au promoteur ou aux personnes dûment mandatées par lui de réaliser le suivi de l'expérimentation, le contrôle de sa qualité et son audit.

4.1.5. L'investigateur établit par écrit et tient à jour la liste fixant les fonctions respectives des différents membres de l'équipe à qui il les délègue dans le cadre de l'expérimentation, selon leur compétence. Chaque collaborateur de l'investigateur établit un curriculum vitae daté et signé et le tient à jour.

4.2. Adéquation des ressources allouées à l'expérimentation :

4.2.1. L'investigateur est en mesure de démontrer (par exemple au moyen de données rétrospectives) qu'il a la possibilité de recruter, dans les délais prévus, le nombre de personnes pour lequel il s'engage.

Dans ce contexte, il met à disposition du promoteur, ou de son représentant, et du CPP, sur demande, les informations suivantes relatives à l'ensemble des expérimentations humaines en cours pour lesquelles il est investigateur ainsi que pour les éventuelles autres expérimentations dont il est responsable (exemple : recherches visant à évaluer les soins courants, études épidémiologiques, suivi de cohortes...) : nombre d'expérimentation, période de déroulement de ces expérimentations, phase, indication, étape de ces expérimentations (sélection, inclusion, suivi...), nombre de personnes incluses.

L'information transmise au promoteur se fait dans le respect de la confidentialité.

4.2.2. Pour assurer l'ensemble des obligations qui lui sont confiées, l'investigateur dispose de suffisamment de temps pour conduire l'expérimentation conformément au protocole, à la présente annexe et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et la terminer dans le délai convenu.

4.2.3. L'investigateur dispose, pour la durée prévue de l'expérimentation, de personnel compétent en nombre suffisant et de conditions matérielles et techniques (y compris de laboratoire) adaptées à l'expérimentation et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à l'expérimentation.

L'investigateur veille à ce que les collaborateurs à qui il délègue des fonctions dans le cadre de l'expérimentation aient la compétence appropriée pour ces fonctions.

Le cas échéant, l'investigateur s'assure du respect des conditions relatives au lieu de l'expérimentation, prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, au regard de l'expérimentation qu'il entend réaliser.

L'investigateur s'assure que les personnes susceptibles de se prêter à l'expérimentation humaine ne participent pas déjà à une expérimentation qui pourrait rendre impossible leur inclusion dans l'expérimentation proposée. Il s'assure également qu'elles n'ont pas participé à une expérimentation pour laquelle actuellement une période d'exclusion est requise, notamment à l'aide du fichier national des personnes qui se prêtent à des expérimentations humaines dont le modèle est fixé par arrêté du ministre de la santé.

4.2.4. Pour l'ensemble du personnel impliqué dans l'expérimentation ou assurant la continuité des services de soins (jour, nuit, garde), l'investigateur :

- s'assure que le personnel est informé de façon adéquate sur le protocole, sur le ou les médicaments expérimentaux et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de l'expérimentation,

- prend en charge la formation nécessaire à ces fonctions,

- désigne la (les) personne(s) spécifiquement chargée(s) de la gestion administrative de l'expérimentation,

- s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de l'expérimentation sont informés de la mise en œuvre de cette expérimentation et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques.

4.3. Soins pour les personnes qui se prêtent à l'expérimentation et continuité des soins :

4.3.1. Toutes les décisions thérapeutiques prises dans le cadre de l'expérimentation doivent être prises par une personne ayant la compétence appropriée.

4.3.2. L'investigateur s'assure que la personne qui se prête à l'expérimentation reçoit des soins médicaux adaptés et un suivi approprié en cas d'événement indésirable lié à l'expérimentation, y compris des résultats d'analyse anormaux déterminants pour l'évaluation de la sécurité de cette personne, survenant pendant ou après l'essai. En cas de diagnostic d'une maladie portée à la connaissance de l'investigateur, celui-ci informe la personne concernée des soins médicaux nécessaires, dans le respect des dispositions législatives en vigueur.

4.3.3. Le médecin du choix de la personne qui se prête à l'expérimentation peut être informé par l'investigateur de sa participation à l'expérimentation, sauf si cette personne s'y oppose. L'investigateur, ou un médecin qu'il aura désigné à cet effet, transmet alors à ce médecin les informations et documents utiles à la continuité des soins ou à la prise en charge sanitaire.

4.3.4. Bien que toute personne qui se prête à une expérimentation puisse retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait, et ceci sans se justifier, l'investigateur s'efforce, dans des limites raisonnables, d'en déterminer les raisons, dans le respect du choix de cette personne.

4.3.5. Les personnes susceptibles de se prêter à des expérimentations humaines bénéficient d'un examen médical préalable adapté à l'expérimentation. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

4.3.6. L'investigateur s'assure que la personne qui participe à une expérimentation humaine est affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

4.4. Accord du ministre de la santé et avis favorable du CPP :

L'investigateur s'assure que l'expérimentation humaine portant sur un médicament et, le cas échéant, ses modifications substantielles ont obtenu, préalablement à leur mise en œuvre, l'approbation du ministre de la santé et l'avis favorable du CPP concerné, dans le respect de leurs compétences respectives, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

4.5. Respect du protocole :

4.5.1. L'investigateur signe le protocole, ou tout contrat, confirmant :

- qu'il a pris connaissance du contenu du protocole approuvé par le promoteur et ayant reçu un avis favorable d'un CPP et du ministre de la santé, dans le respect de leurs compétences respectives,

- qu'il s'engage à respecter les dispositions du protocole, notamment en ce qui concerne les conditions de réalisation de l'expérimentation et les modalités d'expression et de publication des résultats,

- qu'il s'engage à permettre la réalisation des contrôles de qualité lors du suivi de l'expérimentation et des audits effectués par le promoteur ou à sa demande.

Le promoteur signe également le protocole, ou le contrat, confirmant cet accord.

4.5.2. L'investigateur n'effectue aucun changement dans la conduite de l'expérimentation par rapport aux dispositions du protocole ni aucune modification de ce protocole sans l'accord du promoteur et sans que ce changement ou cette modification soit documenté dans un amendement préalable à sa mise en œuvre. Cet amendement, en cas de modification substantielle apportée par rapport aux éléments du dossier qui a été soumis initialement au CPP et au ministre de la santé, doit obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une approbation du ministre de la santé dans le cadre de leurs compétences respectives, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

4.5.3. L'investigateur, ou toute personne qu'il aura désignée, justifie et documente toute déviation au protocole.

4.5.4. Lorsqu'un fait nouveau intéressant l'expérimentation ou le médicament expérimental est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, une mesure de sécurité urgente appropriée et ayant pour but de renforcer la sécurité de ces personnes peut être mise immédiatement en œuvre à l'initiative du promoteur et de l'investigateur et ne faire que postérieurement l'objet d'un amendement.

Les mesures urgentes de sécurité, consistant en l'arrêt de l'expérimentation ou en la prise de mesures immédiates, sont suivies selon les cas soit d'une déclaration concernant la fin de l'expérimentation, soit d'une demande de modification substantielle.

4.6. Médicaments expérimentaux :

4.6.1. L'investigateur est responsable sur le lieu d'expérimentation de la gestion des médicaments expérimentaux. Il vérifie par ailleurs l'adéquation de ces médicaments à l'usage prévu par le protocole (par exemple conditionnement, date de péremption) et les conditions de stockage.

4.6.2. Lorsqu'une expérimentation humaine portant sur un médicament est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur, le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur assure notamment la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux.

4.6.3. L'investigateur et le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur lorsque l'expérimentation est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer :

- que les réceptions de médicaments dans le lieu de l'expérimentation sont enregistrées,
- qu'un inventaire des médicaments stockés, dispensés, utilisés et retournés dans le lieu de l'expérimentation est établi,
- que l'observance des traitements par chaque personne se prêtant à l'expérimentation ainsi que les retours au promoteur ou toute alternative pour la gestion des médicaments non utilisés font l'objet d'une documentation appropriée.

La documentation comporte notamment les dates, les quantités, les numéros de lot, les dates de péremption et les numéros de code uniques attribués aux médicaments expérimentaux et aux personnes se prêtant à l'expérimentation.

Ce système fournit une preuve suffisante de l'administration aux personnes se prêtant à l'expérimentation des doses spécifiées dans le protocole et permet de vérifier la cohérence des quantités de médicaments reçues, dispensées, utilisées, retournées et, le cas échéant, détruites. Tout écart constaté entre ces quantités est documenté et un bilan comparatif est établi.

4.6.4. Les médicaments expérimentaux sont stockés conformément au protocole et conformément aux dispositions législatives et réglementaires spécifiques en vigueur de façon à assurer une sécurité appropriée.

4.6.5. L'investigateur s'assure que les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément au protocole en vigueur.

4.6.6. L'investigateur, ou une personne qu'il aura désignée, et, le cas échéant, le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement expliquent à chaque personne qui se prête à l'expérimentation les modalités d'utilisation du ou des médicaments expérimentaux et vérifie, à intervalles appropriés pour cette expérimentation, que les instructions délivrées sont suivies correctement par chacune des personnes participant à l'expérimentation.

4.6.7. Lorsque l'expérimentation se déroule hors d'un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur, la mise à disposition de médicaments expérimentaux par un investigateur à d'autres investigateurs peut être effectuée à titre exceptionnel. Elle est mentionnée dans les éléments du protocole de l'expérimentation et s'effectue en accord avec le promoteur et dans le respect des présentes dispositions :

1. Les caractéristiques de l'expérimentation sont les suivantes :
 - l'attribution des traitements aux personnes se fait par tirage au sort,
 - le nombre potentiel de personnes par lieu est strictement inférieur à la taille du bloc de randomisation ou est strictement inférieur à quatre,
 - les lieux sont situés à proximité géographique et la collaboration entre ces lieux est réelle, non réduite aux seuls aspects de mise à disposition des médicaments,

- il existe un système qualité renforcé par rapport aux essais cliniques multicentriques et spécifique aux lieux constitutifs du centre, mis en œuvre en vue de l'harmonisation de la mesure et du recueil des variables destinées à évaluer les critères d'évaluation principaux.

2. Les méthodes destinées à la mise à disposition des médicaments expérimentaux sont les suivantes :

- la notion de centre et le nombre de patients par lieu doivent être définis dans les éléments du protocole et les lieux regroupés par centre sont identifiés dans un document établi préalablement à la mise en œuvre de l'expérimentation,

- le tirage au sort est stratifié sur l'ensemble des lieux concernés par cette mise à disposition et constitutifs du centre et non sur chaque lieu,

- chaque investigateur et chaque lieu sont identifiés et déclarés au CPP concerné et au ministre de la santé.

L'investigateur chargé de la mise à disposition des médicaments expérimentaux dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés aux activités de réception, de stockage et de mise à disposition. L'ensemble de ces activités liées à la mise à disposition fait l'objet de procédures opératoires standardisées, est enregistré au fur et à mesure et vérifié notamment lors du suivi de l'expérimentation par le promoteur.

Les enregistrements relatifs aux entrées et aux sorties de médicaments sur le lieu initial comportent les informations suivantes: la date d'entrée ou de sortie, le code de référence de l'expérimentation, le nom et l'identification du médicament et son dosage si l'essai est conduit en ouvert, le numéro de lot et/ou de code des médicaments, la quantité reçue et mise à disposition, les noms et adresses du fournisseur et de l'investigateur destinataire, le code d'identification de la personne qui se prête à l'expérimentation et toute information nécessaire au suivi des médicaments expérimentaux dans le cadre de l'expérimentation.

Toute expédition fait l'objet d'un accusé de réception et des inventaires sont établis de façon appropriée. Une traçabilité des opérations doit être assurée. Le promoteur consulte le pharmacien responsable en Tunisie sur la compatibilité d'un tel circuit avec les caractéristiques des médicaments expérimentaux.

4.7. Procédures de tirage au sort et de levée de l'insu :

L'investigateur suit les éventuelles procédures de tirage au sort et s'assure que la levée de l'insu n'a lieu que dans les conditions décrites dans le protocole. Dans le cas d'une expérimentation humaine menée en insu, l'investigateur documente et fournit au promoteur, dans les meilleurs délais, des explications sur toute levée prématurée de l'insu (par exemple accidentelle ou suite à un événement indésirable grave).

4.8. Information et consentement des personnes qui se prêtent à l'expérimentation humaine :

4.8.1. L'investigateur respecte les dispositions législatives en vigueur concernant l'information de la personne qui se prête à une expérimentation humaine et le recueil de son consentement, ou le consentement ou l'autorisation de toute autre personne dans les cas prévus aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

4.8.2. Préalablement à la réalisation d'une expérimentation humaine, la personne qui se prête à cette expérimentation reçoit un document écrit résumant les informations qui lui ont été communiquées concernant l'expérimentation.

4.8.3. Préalablement à la participation d'une personne à une expérimentation humaine, le formulaire de recueil du consentement est daté et signé par cette personne, ainsi que par l'investigateur, ayant délivré l'information en vue du recueil de ce consentement.

4.8.4. En cas d'impossibilité pour la personne sollicitée de consentir par écrit, le consentement est attesté par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

4.8.5. Préalablement à sa participation à l'expérimentation, la personne qui se prête à cette expérimentation reçoit un exemplaire du formulaire de recueil du consentement qu'elle a signé.

4.8.6. L'investigateur met en place des dispositions qui permettent de prouver que la personne qui se prête à l'expérimentation a été informée et a exprimé son consentement dans le respect des exigences législatives et réglementaires en vigueur. Il conserve notamment un exemplaire du formulaire de recueil du consentement daté et signé (voir 4.8.3). Il précise également dans le dossier médical de la personne qui

se prête à l'expérimentation la participation de celle-ci à cette expérimentation, les modalités du recueil de son consentement, ou du consentement ou de l'autorisation de toute autre personne ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir dans les cas prévus aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

4.8.7. Le document d'information et le formulaire de recueil du consentement éclairé sont révisés notamment en cas de modification substantielle de l'expérimentation ou de la survenue d'effets indésirables.

Les différentes versions de ce document sont identifiées et datées.

4.8.8. Les dispositions des points 4.8.1 à 4.8.7 s'appliquent à toutes les révisions du document d'information et du formulaire de recueil du consentement éclairé de la personne qui se prête à l'expérimentation.

4.9. Recueil des données et expression des résultats :

4.9.1. L'investigateur s'assure que les données, communiquées au promoteur dans les cahiers d'observation et les rapports requis, sont recueillies et enregistrées au fur et à mesure, de manière exacte, complète et lisible.

4.9.2. Les données enregistrées dans les cahiers d'observation et provenant de documents sources sont cohérentes par rapport à ceux-ci, dans le cas contraire, les différences sont justifiées et documentées.

4.9.3. Toute modification ou correction apportée à un cahier d'observation est datée et paraphée par l'investigateur ou une personne désignée par lui, et ne doit pas masquer l'inscription originale (c'est-à-dire qu'un tracé d'audit doit être conservé), les raisons des modifications sont indiquées si nécessaire. Cela s'applique aux modifications et corrections effectuées quel que soit le support (voir 5.18.4 [n]). Le promoteur fournit des consignes aux investigateurs ou aux personnes que ces derniers auront désignées pour faire ces corrections. Le promoteur dispose de procédures écrites afin de garantir que les modifications ou corrections apportées aux cahiers d'observation par des représentants qu'il a désignés ont été documentées, qu'elles sont nécessaires et ont l'approbation de l'investigateur. L'investigateur conserve une trace écrite des modifications ou corrections effectuées.

4.9.4. L'investigateur conserve les documents et données relatifs à l'expérimentation humaine, qui lui sont spécifiques et qui sont listés dans le chapitre 8 de la présente annexe, et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur, fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une expérimentation humaine portant sur un médicament.

4.9.5. Les aspects financiers de l'essai font l'objet d'un accord écrit entre le promoteur et l'investigateur d'un côté et entre le promoteur et l'institution hospitalière et/ou de l'expérimentation de l'autre côté et ce conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

4.9.6. L'investigateur met les documents et les données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit d'une expérimentation humaine à la disposition des personnes chargées du contrôle de qualité et dûment mandatées par le promoteur et des personnes appelées à collaborer aux essais ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

4.10. Informations disponibles au cours de l'expérimentation :

L'investigateur notifie sans délai au promoteur tout fait nouveau intéressant l'expérimentation ou le médicament expérimental susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent ainsi que toute modification prise dans ce cadre, permettant ainsi au promoteur de respecter les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. Cette notification fait l'objet d'un rapport écrit et est suivie de rapports complémentaires écrits détaillés.

4.11. Informations concernant la sécurité :

L'investigateur respecte les dispositions législatives et réglementaires en vigueur relatives à la notification des événements indésirables graves ainsi que des résultats d'analyse anormaux prévus.

L'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables et les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'expérimentation humaine, conformément aux exigences de notification définies dans le protocole et dans les délais spécifiés par celui-ci. (Dans les notifications comme dans les rapports ultérieurs, les personnes qui se prêtent à la recherche sont identifiées par un numéro de code).

L'investigateur communique au promoteur des informations complémentaires concernant les événements indésirables graves. Le promoteur communique tous les renseignements complémentaires demandés par le comité de protection des personnes concerné concernant les cas notifiés de décès d'une personne.

4.12. Arrêt anticipé, temporaire ou suspension par le ministre de la santé de l'expérimentation humaine :

4.12.1. En cas d'arrêt anticipé, temporaire ou de suspension par le ministre de la santé de l'expérimentation, quel qu'en soit le motif, l'investigateur doit, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, informer les personnes qui s'y prêtent dans les meilleurs délais et veille à ce que la meilleure prise en charge médicale leur soit offerte comme le prévoit, le cas échéant, le protocole.

4.12.2. Dans le cas où l'investigateur arrête définitivement ou temporairement l'expérimentation humaine sans l'accord préalable du promoteur, il en informe, dans les meilleurs délais, le promoteur, et lui communique les motifs de cet arrêt par écrit et de manière détaillée. L'investigateur recueille et valide les données des personnes déjà incluses.

4.12.3. Dans le cas où le promoteur arrête l'expérimentation humaine de façon anticipée ou temporairement (voir 5.21), l'investigateur est informé sans délai.

4.13. Rapport final de l'expérimentation :

Dans un délai d'un an suivant la fin de l'expérimentation, un rapport final est établi et signé par le promoteur et l'investigateur, et en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs ou à défaut si cela est prévu par le protocole par l'investigateur coordonnateur, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Tous les investigateurs sont informés des résultats de l'expérimentation par l'investigateur coordonnateur ou par le promoteur.

4.14. Confidentialité des données :

4.14.1. Les investigateurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Pendant l'expérimentation humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées, ni leur adresse, ni d'autre information permettant une identification directe.

4.14.2. Afin de pouvoir prouver en tant que de besoin que le consentement de chaque personne qui se prête à l'expérimentation a bien été recueilli, il est recommandé que le promoteur conserve un exemplaire du formulaire de recueil du consentement éclairé, en complément de l'exemplaire conservé par l'investigateur (voir 4.8.6). L'investigateur ne peut confier au promoteur des exemplaires des formulaires de recueil du consentement éclairé qu'après les avoir enfermés dans une enveloppe scellée par lui et mentionnant la description du contenu de cette enveloppe, son nom et sa signature. Ces enveloppes devront être conçues de telle sorte qu'elles ne puissent être refermées et scellées à nouveau après ouverture.

5. Promoteur :

Dans le cadre de ses obligations, le promoteur s'assure notamment que les principes définis au chapitre 2 sont respectés au cours de l'expérimentation.

5.1. Assurance de la qualité et contrôle de la qualité :

5.1.1. Le promoteur est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées (POS), qui garantit que les expérimentations humaines sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux présentes bonnes pratiques cliniques et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.1.2. Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans l'expérimentation afin de garantir l'accès direct (voir 1.1) à tous les lieux de recherches, aux données sources, aux documents sources et aux autres documents nécessaires au contrôle de qualité et à

l'audit par le promoteur. Le promoteur s'assure également de l'accord écrit des personnes se prêtant à l'expérimentation en vue de l'accès aux données individuelles les concernant et strictement nécessaires à ces contrôles.

5.1.3. Le contrôle de la qualité doit être mis en œuvre à toutes les étapes du traitement des données pour garantir que celles-ci sont fiables et ont été traitées correctement.

5.1.4. Tous les accords conclus entre le promoteur et l'investigateur et toute autre personne impliquée dans la recherche sont établis par écrit, ils peuvent figurer dans le protocole ou dans un document distinct. Le cas échéant, les conventions concernant les avantages en nature ou en espèces procurés à l'investigateur par le promoteur et passées entre eux sont, avant leur mise en application, transmises aux ordres des professions médicales compétents. Les entreprises pharmaceutiques sont autorisées à faire des dons destinés notamment à encourager la recherche à des personnes morales, sous réserve de leur déclaration préalable aux autorités compétentes et à condition que ces dons ne procurent pas d'avantage individuel.

5.2. Organisme prestataire de services :

5.2.1. Un promoteur peut déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions relatives à une expérimentation, à un organisme prestataire de services, néanmoins, dans tous les cas, le promoteur demeure responsable de la conformité de la recherche aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et de la qualité et de l'intégrité des données de cette expérimentation. L'organisme prestataire de services doit mettre en place un système qualité (assurance et contrôle de la qualité).

5.2.2. Toutes les fonctions relatives à une expérimentation déléguées à un organisme prestataire de services et prises en charge par celui-ci sont spécifiées par écrit.

5.2.3. Toutes les fonctions relatives à une expérimentation qui ne sont pas expressément déléguées à un organisme prestataire de services sont réputées rester à la charge du promoteur.

5.2.4. Dans la présente annexe, toute référence au promoteur s'applique également à un organisme prestataire de services dans la mesure où celui-ci exerce des fonctions déléguées par le promoteur dans le cadre de l'expérimentation.

Le promoteur désigne une personne justifiant d'une compétence technique appropriée et qui est facilement joignable pour prodiguer des conseils sur des questions ou des problèmes d'ordre technique relatifs à l'expérimentation. Si nécessaire, un ou plusieurs experts extérieurs peuvent être désignés à cet effet.

5.4. Conception de l'expérimentation :

5.4.1. Le promoteur fait appel à des personnes présentant les compétences appropriées (par exemple biostatisticiens, personnes compétentes en pharmacologie clinique, médecins), à toutes les étapes du déroulement de l'expérimentation, de la conception du protocole et des cahiers d'observation à la planification de l'analyse des résultats, jusqu'à l'analyse elle-même et la rédaction du (des) rapport(s) final(aux) de l'expérimentation.

5.4.2. Le contenu et les modalités de présentation du protocole doivent être publiés sur un site internet public (type <https://clinicaltrials.gov/>) préalablement à l'inclusion du premier sujet.

5.4.3. Le rapport final d'une expérimentation humaine portant sur un médicament doit être publié sur un site internet public.

5.5. Gestion de l'expérimentation, traitement des données et archivage :

5.5.1. Le promoteur fait appel à des personnes présentant les compétences appropriées pour superviser le déroulement général de l'expérimentation, traiter et vérifier les données, effectuer l'analyse statistique et rédiger le(s) rapport(s).

5.5.2. Lorsqu'il décide de constituer un comité de surveillance indépendant, le promoteur doit veiller à ce que ce comité possède notamment des procédures opératoires standardisées et conserve une trace écrite de ses réunions.

5.5.3. Si les données de l'expérimentation humaine font l'objet d'un traitement ou sont gérées par des systèmes informatisés, le promoteur :

a) S'assure et documente le fait que les systèmes informatisés utilisés dans l'expérimentation sont conformes aux exigences qu'il a établies en matière d'intégrité, d'exactitude, de fiabilité des données et de respect des performances attendues (c'est-à-dire la validation),

b) Met en place et assure le suivi des procédures opératoires standardisées relatives à l'utilisation de ces systèmes,

c) S'assure que la conception de ces systèmes permet la modification de données de telle sorte que les modifications soient documentées et qu'aucune donnée saisie ne soit supprimée (c'est-à-dire conserve un tracé d'audit des données et des modifications),

d) Met en place et assure le suivi d'un système de sécurité qui empêche tout accès non autorisé aux données,

e) Tient à jour la liste des personnes autorisées à modifier les données (voir 4.1.5 et 4.9.3),

f) Effectue des copies de sauvegarde appropriées des données,

g) Préserve l'insu, s'il y a lieu (par exemple lors de la saisie et du traitement des données),

h) S'assure que les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de l'expérimentation sont réalisés dans les conditions définies par la réglementation en vigueur et notamment la loi organique n° 2004-63 du 27 juillet 2004, portant sur la protection des données à caractère personnel.

5.5.4. Si les données sont transformées en cours de traitement, il doit toujours être possible de comparer les données et observations originales et les données après transformation.

5.5.5. Le système utilisé par le promoteur pour identifier les personnes qui se prêtent à l'expérimentation ne doit pas présenter d'ambiguïté et doit permettre une identification de toutes les données recueillies pour chacune de ces personnes, tout en préservant la confidentialité des informations relatives à ces personnes.

5.5.6. Le promoteur conserve les documents et données relatifs à l'expérimentation humaine, qui lui sont spécifiques et qui sont listés au chapitre 8 du présent document, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une expérimentation humaine portant sur un médicament.

5.5.7. Pour les médicaments expérimentaux, le promoteur s'assure que les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication ou l'importation pendant la durée prévue.

5.5.8. Sans préjudice du 5.5.6 de la présente annexe, le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve, dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou lorsque le médicament est autorisé, les documents et données relatifs à l'expérimentation.

Lorsque les essais aboutissent à la commercialisation du médicament, les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux sont conservés par le promoteur ou un autre propriétaire des données aussi longtemps que le médicament est autorisé.

Le promoteur conserve tous les documents essentiels qui lui sont spécifiques conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur du ou des pays dans lesquels le médicament est autorisé ou les pays dans lesquels le promoteur a l'intention de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché.

5.5.9. Le promoteur informe par écrit les investigateurs de la nécessité de conserver les documents et données relatifs à l'expérimentation humaine jusqu'à ce qu'il leur notifie que cela ne sera plus nécessaire.

5.6. Sélection des investigateurs et information des parties concernées :

5.6.1. Le promoteur est responsable de la sélection du ou des investigateurs. Il s'assure que chaque investigateur possède la compétence appropriée et qu'il dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés à l'expérimentation et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent (voir 4.1 et 4.2). Il s'assure également de la disponibilité de l'investigateur pour conduire correctement la recherche envisagée. Le cas échéant, le promoteur s'assure du respect des conditions relatives au lieu de l'expérimentation, prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, au regard de l'expérimentation qu'il entend réaliser.

5.6.2. Avant de conclure un accord avec un investigateur concernant sa participation à une expérimentation, le promoteur lui communique les renseignements relatifs à cette expérimentation.

Lorsqu'une expérimentation est conduite dans un établissement de santé, le promoteur fait connaître préalablement pour information au directeur de l'établissement les renseignements prévus par le protocole en ce qui concerne le médicament.

Le cas échéant, le promoteur doit, également, faire connaître préalablement pour information au pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur les renseignements prévus par le protocole en ce qui concerne le médicament.

5.6.3. Le promoteur obtient de la part du ou des investigateur(s) qu'il(s) s'engage(nt) à :

- conduire l'expérimentation conformément aux présentes bonnes pratiques cliniques, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et au protocole tel qu'approuvé par le CPP et par le ministre de la santé, dans le respect de leurs compétences respectives,

- respecter les procédures concernant le recueil et la transmission des données de l'expérimentation,

- permettre le suivi, le contrôle de qualité et l'audit de l'expérimentation (voir 4.1.4),

- conserver les documents essentiels relatifs à l'expérimentation jusqu'à ce que le promoteur informe le ou les investigateurs que cela ne sera plus nécessaire.

Le promoteur et l'investigateur signent le protocole, ou un autre document, afin de confirmer cet accord.

5.6.4. Lorsque des analyses de biologie médicale sont prévues dans le cadre d'une expérimentation humaine, les éléments du protocole relatifs à ces analyses sont établis conformément aux dispositions législatives et réglementaires.

5.7. Répartition des fonctions :

Avant de commencer une expérimentation humaine portant sur un médicament, le promoteur définit, établit et répartit les fonctions relatives à cette recherche.

5.8. Indemnité versée aux personnes qui se prêtent à l'expérimentation et à leurs ayants droit et indemnisation des conséquences dommageables de l'expérimentation pour ces personnes :

5.8.1. Le promoteur souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant en cas de conséquences dommageables de l'expérimentation pour la personne qui s'y prête ou pour ses ayants droit.

5.8.2. Les contrats d'assurance souscrits par le promoteur sont conformes aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.8.3. Le promoteur ne verse aucune contrepartie financière directe ou indirecte aux personnes qui se prêtent à l'essai, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies.

5.9. Financement de l'expérimentation :

5.9.1. Les aspects financiers de l'expérimentation sont précisés par accord écrit entre le promoteur et l'investigateur ou toute autre personne concernée, tel que par exemple le représentant légal de l'établissement de santé dans lequel se déroule l'expérimentation.

5.9.2. Le promoteur fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement.

Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole ou pour la mise en œuvre de celui-ci. Lorsque l'expérimentation est réalisée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

5.10. Approbation du ministre de santé :

Le promoteur obtient pour l'expérimentation humaine portant sur un médicament et ses modifications substantielles, préalablement à leur mise en œuvre, l'approbation du ministre de la santé, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.11. Avis du comité de protection des personnes :

Le promoteur obtient pour l'expérimentation humaine portant sur un médicament et ses modifications substantielles, préalablement à leur mise en œuvre, l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.12. Informations concernant les médicaments expérimentaux :

5.12.1. Lors de la planification de l'expérimentation, le promoteur s'assure que les connaissances scientifiques disponibles, en particulier les résultats des essais non cliniques évaluant les propriétés et l'innocuité du médicament et les données de sécurité et d'efficacité des essais cliniques, sont disponibles et justifient d'administrer le médicament à l'être humain dans les conditions prévues, notamment pour la voie d'administration, la posologie, la durée de traitement et la population étudiée.

5.12.2. Le promoteur valide et actualise la brochure pour l'investigateur conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.12.3. Les médicaments expérimentaux sont adressés par le promoteur à l'investigateur et, le cas échéant, au directeur de l'établissement où est réalisée l'expérimentation, et si cet établissement dispose d'une pharmacie à usage intérieur au pharmacien en assurant la gérance (voir 5.6.2).

5.13. Fabrication (y compris conditionnement, étiquetage, mise en insu), importation et distribution des médicaments expérimentaux :

5.13.1. Le promoteur veille à ce que la fabrication, la préparation, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux soient effectués dans le respect des exigences législatives et réglementaires.

Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des médicaments expérimentaux à l'usage prévu par le protocole. Il s'assure également que les médicaments expérimentaux sont préparés, étiquetés et, le cas échéant, mis en insu selon les bonnes pratiques dont les principes sont fixés par décision du ministre de la santé.

5.13.2. Le promoteur détermine, le cas échéant, en collaboration avec le fabricant, pour les médicaments expérimentaux, la température, les conditions de stockage (par exemple à l'abri de la lumière), les durées de stockage, les liquides et les procédures de reconstitution et les dispositifs utilisés pour les administrer, s'il y a lieu. Il informe toutes les parties concernées de ces renseignements (par exemple moniteur, investigateurs, pharmaciens...).

5.13.3. Les médicaments expérimentaux sont conditionnés de façon à permettre leur conservation en bon état pendant le transport et le stockage aux points de destination intermédiaires. Le conditionnement extérieur est conçu pour que toute ouverture ou altération intempestive au cours du transport soit facilement décelable.

5.13.4. A l'occasion de la mise en insu des médicaments, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir un système d'identification rapide du médicament en cas d'urgence.

5.13.5. Si un médicament expérimental doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité), avant toute nouvelle utilisation dans un essai clinique, pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.

5.14. Mise à disposition et gestion des médicaments expérimentaux :

5.14.1. Le promoteur met les médicaments expérimentaux à la disposition de l'investigateur.

5.14.2. Le promoteur ne doit pas mettre les médicaments expérimentaux à disposition dans un lieu de recherches avant d'avoir obtenu l'avis favorable du CPP concerné et l'approbation du ministre de la santé pour la participation de ce lieu dans l'expérimentation.

5.14.3. Le promoteur s'assure que des procédures écrites comportent des instructions à suivre lors de la gestion et du stockage des médicaments expérimentaux ainsi que la documentation s'y rapportant.

Les procédures doivent prévoir des modalités adéquates et garantir de bonnes conditions de sécurité lors de la réception, la manipulation, le stockage et la dispensation des médicaments expérimentaux, le retour par les personnes qui se prêtent à la recherche des médicaments non utilisés auprès de l'investigateur et le retour de ces médicaments au promoteur (ou toute autre alternative autorisée par le promoteur concernant la destruction des médicaments).

5.14.4. Le promoteur :

a) S'assure que les médicaments expérimentaux sont mis à la disposition des investigateurs en temps voulu,

b) Tient à jour et conserve une documentation de l'expédition, de la réception, du retour et de la destruction des médicaments expérimentaux (voir également chapitre 8 du présent document),

c) Met en place, éventuellement en collaboration avec le fabricant (ou l'importateur), un système lui permettant de rappeler ou de retourner les médicaments expérimentaux et consigne ces opérations (par exemple rappel de médicaments défectueux, retours de médicaments non utilisés après la fin de l'expérimentation, retour des médicaments périmés),

d) Met en place un système pour faire détruire les médicaments non utilisés et pour documenter cette destruction.

5.14.5. Le promoteur :

a) Prend les mesures nécessaires pour assurer la stabilité des médicaments expérimentaux pendant la période d'utilisation,

b) Veille à ce que soient conservés, éventuellement en collaboration avec le fabricant (ou l'importateur), des échantillons de chaque lot de médicaments expérimentaux conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment aux principes de bonnes pratiques de fabrication) pour pouvoir, si cela s'avère nécessaire, confirmer les spécifications des médicaments.

5.14.6. Préalablement à la mise à disposition de médicaments expérimentaux d'un investigateur à d'autres investigateurs, le promoteur approuve par écrit le circuit envisagé et s'assure qu'il est respecté.

5.14.7. Indépendamment de la mise à disposition de médicaments expérimentaux, les transferts des médicaments expérimentaux d'un lieu d'expérimentation à un autre doivent rester exceptionnels et peuvent être réalisés, par exemple, lors de la fermeture d'un lieu de l'expérimentation qui n'inclut pas ou plus de personne. Le promoteur s'assure que ces transferts sont effectués dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur (conformément aux bonnes pratiques de fabrication).

5.15. Accès aux données :

5.15.1. Le promoteur s'assure que le protocole ou tout autre accord écrit précise que les investigateurs mettent les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit d'une expérimentation humaine à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.15.2. La vérification de la cohérence des données recueillies avec les données sources implique la consultation directe des données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle. Ces activités doivent obéir à des règles très strictes en matière de confidentialité. Ainsi, les personnes chargées de cette vérification doivent avoir été individuellement mandatées à cet effet par le promoteur. Les personnes ainsi mandatées étant appelées à collaborer à l'expérimentation sont soumises au secret professionnel, au même titre que les investigateurs eux-mêmes (voir également 1.1).

Le promoteur s'assure que chaque personne qui se prête à l'expérimentation a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de l'expérimentation.

5.15.3. Lorsque des enveloppes scellées contenant des exemplaires des formulaires de recueil de consentements (voir 4.14.2) ont été confiées au promoteur, il ne doit en aucun cas les ouvrir. Le promoteur ne pourra remettre ces enveloppes, sur demande, qu'au ministre de la santé, à l'investigateur concerné et à des représentants de l'autorité judiciaire.

5.16. Informations relatives à la sécurité et aux faits nouveaux :

5.16.1. Le promoteur évalue de façon continue la sécurité des médicaments expérimentaux.

5.16.2. Le promoteur informe sans délai le ministre de la santé, le comité de protection des personnes et les investigateurs de toute suspicion d'effet indésirable grave, de tout fait nouveau intéressant l'expérimentation, de toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes qui se prêtent à l'expérimentation et, le cas échéant, des mesures prises.

5.16.3. Le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs.

5.17. Déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux :

5.17.1. Concernant la vigilance des expérimentations humaines portant sur un médicament, le promoteur doit respecter les dispositions suivantes :

- Pour les expérimentations humaines portant sur le médicament, il déclare à l'autorité de santé chargée de la pharmacovigilance les suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenues en Tunisie et en dehors du territoire national et au comité de protection des personnes concerné celles survenues en Tunisie au cours de l'expérimentation dans les délais suivants :

1° Dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, sans délai et au plus tard dans un délai de sept jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance,

2° Dans le cas des autres effets indésirables graves inattendus, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

- Il déclare sous forme d'un rapport de suivi à l'autorité compétente et au comité de protection des personnes concerné les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables graves inattendus. Dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, ces informations complémentaires sont notifiées dans un nouveau délai de huit jours à compter du délai de sept jours mentionnés au deuxième alinéa.

5.17.2. Une fois par an pendant toute la durée de l'expérimentation ou sur demande, le promoteur transmet à l'autorité compétente et au comité de protection des personnes concerné un rapport de sécurité tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles. Ce rapport comprend notamment la liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves et une analyse des informations au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'expérimentation.

5.18. Suivi de l'expérimentation (monitoring ou monitoring) :

5.18.1. Objectifs :

Les objectifs du monitoring sont de vérifier que :

a) Les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à l'expérimentation sont satisfaits,

b) Les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources,

c) La recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, au présent document et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.18.2. Sélection et qualification des moniteurs :

a) Les moniteurs sont dûment mandatés par le promoteur,

b) Les moniteurs ont la compétence nécessaire pour assurer le suivi de l'expérimentation de manière adéquate. Cette compétence est documentée,

c) Les moniteurs ont une connaissance des médicaments expérimentaux, du protocole, des documents de la recherche, des procédures opératoires standardisées du promoteur ou approuvées par lui, du présent document et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Cette connaissance est adaptée à leurs fonctions dans le cadre de l'expérimentation.

5.18.3. Etendue et modalités du suivi de l'expérimentation :

Le promoteur s'assure que les expérimentations humaines sont suivies de manière adéquate. Il détermine l'étendue et les modalités appropriées du suivi en se basant sur des aspects tels que l'objectif, le plan expérimental, la complexité de l'expérimentation, la mise en insu, le nombre de personnes participant à la recherche, les critères d'évaluation et la durée de l'expérimentation. D'une manière générale, il convient de procéder à un suivi sur le lieu de l'expérimentation avant, pendant et à la fin de l'expérimentation. Cependant, dans certains cas exceptionnels, le promoteur peut décider qu'un suivi centralisé accompagné de procédures telles que la formation des investigateurs, des réunions et des instructions écrites détaillées peut garantir une conduite appropriée de la recherche conformément aux présentes bonnes pratiques cliniques.

Ce type de suivi ne peut être envisagé sans une vérification préalable sur le lieu d'expérimentation que les ressources disponibles et l'organisation proposée dans ce lieu sont appropriées pour la conduite de la recherche (voir 4.1 et 4.2). Les données à vérifier peuvent être sélectionnées à l'aide d'un échantillonnage statistique.

5.18.4. Fonctions du moniteur :

En accord avec les exigences du promoteur, le moniteur s'assure que l'expérimentation est conduite correctement et fait l'objet d'une documentation appropriée, en menant les activités suivantes chaque fois que cela est pertinent et nécessaire pour l'expérimentation et le lieu d'expérimentation :

a) Il assure la liaison entre le promoteur et l'investigateur,

b) Il vérifie que les compétences de l'investigateur et du personnel de son équipe ainsi que les ressources allouées à l'expérimentation sont appropriées (voir 4.1, 4.2 et 5.6) et qu'elles le restent pendant toute la durée de l'expérimentation. Il vérifie que les installations, y compris les laboratoires, et le matériel sont adéquates pour réaliser l'expérimentation correctement et en toute sécurité pendant toute la durée de celle-ci,

c) Il vérifie, pour les médicaments expérimentaux :

- que la durée et les conditions de stockage sont adéquates et que l'approvisionnement est suffisant pendant toute la durée de cette expérimentation,

- que les médicaments expérimentaux sont dispensés uniquement aux personnes se prêtant à l'expérimentation et aux doses spécifiées dans le protocole,

- que les instructions nécessaires concernant l'utilisation, la manipulation, la conservation et le retour des médicaments expérimentaux ont été données aux personnes qui se prêtent à l'expérimentation,

- que la réception, l'utilisation et le retour des médicaments dans les lieux de l'expérimentation sont contrôlés et documentés de manière adéquate,

- que la destruction éventuelle dans les lieux de l'expérimentation des médicaments non utilisés est effectuée conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et en accord avec le promoteur,

d) Il vérifie que l'investigateur respecte le protocole en vigueur,

e) Il vérifie que le consentement libre, éclairé et écrit a été obtenu pour chaque personne qui se prête à l'expérimentation, préalablement au début de l'expérimentation, conformément aux dispositions législatives en vigueur,

f) Il s'assure que l'investigateur a reçu les informations ainsi que tous les autres documents et matériels nécessaires à la conduite appropriée de l'expérimentation,

g) Il s'assure que l'investigateur et le personnel de son équipe impliqué dans l'expérimentation ont été informés de manière appropriée,

h) Il vérifie que l'investigateur et le personnel de son équipe impliqué dans l'expérimentation accomplissent leurs fonctions conformément au protocole et à tout autre accord écrit entre le promoteur et l'investigateur, et qu'ils n'ont pas délégué ces fonctions à une personne non autorisée,

i) Il vérifie que l'investigateur ne recrute que des personnes éligibles pour l'expérimentation,

j) Il vérifie l'évolution du recrutement des personnes dans l'expérimentation,

k) Il vérifie que les documents sources et tous les autres enregistrements relatifs à l'expérimentation sont exacts, complets, maintenus à jour et conservés,

l) Il vérifie que l'investigateur fournit l'ensemble des rapports, notifications, demandes et soumissions requis et que ces documents sont exacts, complets, enregistrés au fur et à mesure, lisibles, datés et permettent d'identifier l'expérimentation,

m) Il vérifie que les données des cahiers d'observation, des documents sources et des autres enregistrements relatifs à l'essai sont exactes, complètes et cohérentes entre elles. Le moniteur vérifie particulièrement :

- que les données requises par le protocole sont rapportées avec exactitude dans les cahiers d'observation ou tout autre document et sont cohérentes avec les documents sources,

- que les modifications de posologie ou de prise en charge thérapeutique sont bien documentées pour chaque personne se prêtant à l'expérimentation,

- que les événements indésirables et les traitements concomitants sont rapportés conformément au protocole dans les cahiers d'observation,

- que les visites auxquelles les personnes qui se prêtent à l'expérimentation ne se sont pas présentées, les tests non effectués et les examens non réalisés sont rapportés clairement comme tels dans les cahiers d'observation,

- que tout arrêt prématuré de la participation à l'expérimentation à l'initiative de l'investigateur ou de la personne qui se prête à cette expérimentation est rapporté et expliqué dans le cahier d'observation,

n) Il informe l'investigateur de toute erreur, omission ou donnée illisible dans les cahiers d'observation. Le moniteur s'assure que les corrections, ajouts ou suppressions sont effectués, datés, expliqués si nécessaire et paraphés par l'investigateur ou un membre de son équipe autorisé pour ce faire. Cette autorisation doit être documentée,

o) Il s'assure que les événements indésirables sont rapportés de manière appropriée dans les délais prévus par le protocole et les dispositions législatives et réglementaires en vigueur,

p) Il s'assure que l'investigateur conserve les documents essentiels (voir chapitre 8 du présent document),

q) Il signale à l'investigateur les déviations au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux présentes bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, et prend les mesures appropriées pour éviter que ces déviations ne se reproduisent.

5.18.5. Procédures de suivi de l'expérimentation :

Le moniteur suit les procédures opératoires standardisées du promoteur ou approuvées par lui ainsi que les procédures établies spécifiquement pour le suivi d'une expérimentation donnée, le cas échéant.

5.18.6. Rapport de suivi de l'expérimentation :

a) Le moniteur établit à l'attention du promoteur un rapport écrit après chaque visite de lieu de recherches ou chaque communication pertinente au regard de l'expérimentation,

b) Les rapports de suivi mentionnent la date, le lieu de l'expérimentation, le nom du moniteur et le nom de l'investigateur ou des autres personnes rencontrées ou contactées,

c) Les rapports de suivi comportent un résumé des éléments de l'expérimentation que le moniteur a contrôlés et font état des observations et faits significatifs, déviations et insuffisances, conclusions, mesures prises ou à prendre ainsi que les actions recommandées à des fins de conformité,

d) L'examen des rapports de suivi et les suites données à ces rapports par le promoteur sont documentés par un représentant désigné par le promoteur.

5.19. Audit :

Lorsque le promoteur effectue des audits dans le cadre de l'assurance de qualité, les points suivants sont pris en compte.

5.19.1. Objectif :

L'objectif d'un audit réalisé par le promoteur ou pour son compte est d'évaluer, indépendamment des activités de suivi de l'expérimentation ou de contrôle de qualité, les conditions de la réalisation de la recherche, la pertinence et l'efficacité des systèmes utilisés dans le cadre de cette expérimentation ainsi que le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées applicables à l'expérimentation, des présentes bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.19.2. Sélection et compétence des auditeurs :

a) Pour réaliser les audits, le promoteur désigne et mandate des personnes indépendantes de la recherche et des systèmes audités,

b) Le promoteur s'assure que les auditeurs ont une compétence appropriée pour conduire correctement les audits. Cette compétence est documentée.

5.19.3. Procédures d'audit :

a) Le promoteur s'assure que les audits des études cliniques portant sur le médicament ou des systèmes utilisés dans le cadre de ces expérimentations sont réalisés conformément à des procédures d'audit qu'il a approuvées. Ces dernières décrivent les modalités de définition du programme d'audit, l'étendue de chaque audit, la fréquence des audits, les référentiels de l'audit (notamment les procédures applicables aux recherches et systèmes audités) ainsi que le format et le contenu des rapports d'audit,

b) Le plan et les procédures d'audit d'une expérimentation humaine sont établis par le promoteur en fonction de l'importance de la recherche pour les dossiers soumis aux autorités compétentes, du nombre de personnes incluses dans l'expérimentation, du type et de la complexité de l'expérimentation, de l'importance des risques prévisibles encourus par les personnes qui se prêtent à l'expérimentation et de tout éventuel problème identifié,

c) Les observations et les constats de l'auditeur sont documentés,

d) Afin de préserver l'indépendance et la valeur ajoutée de la fonction d'audit, les autorités compétentes ne demandent pas systématiquement les rapports d'audit. Ces autorités peuvent demander, au cas par cas, à consulter un rapport d'audit, notamment dans le cas où il existe une suspicion de non-conformité majeure aux présentes bonnes pratiques cliniques ou lorsqu'une procédure de l'expérimentation ou de constat d'infraction est en cours,

e) Pour tout audit d'une expérimentation humaine, le promoteur dispose d'un certificat d'audit.

5.20. Non-conformité :

5.20.1. Le non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des présentes bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur, un membre du personnel du promoteur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit conduire rapidement à la mise en œuvre des mesures appropriées par le promoteur.

5.20.2. Si une déviation grave ou délibérément répétée, de la part d'un investigateur ou d'une autre personne impliquée dans l'expérimentation, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ou aux présentes bonnes pratiques cliniques est décelée à l'occasion du suivi de l'expérimentation, du contrôle de qualité ou d'un audit, le promoteur met un terme à la participation de cette personne à l'expérimentation. Le promoteur en informe le promoteur.

5.21. Arrêt anticipé, temporaire ou suspension, par l'autorité de santé, de l'expérimentation humaine :

Le promoteur informe l'autorité de santé et le CPP concerné de la fin de l'expérimentation ou de son arrêt anticipé, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Le promoteur informe également l'investigateur de tout arrêt anticipé ou temporaire de l'expérimentation et de toute suspension de l'expérimentation par l'autorité de santé, en indiquant le motif de cet arrêt ou suspension.

5.22. Rapport final de l'expérimentation:

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche, le promoteur établit et signe, avec l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, avec tous les investigateurs ou à défaut, si cela est prévu par le protocole, avec l'investigateur coordonnateur, un rapport final conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (voir 4.13). Tous les investigateurs sont informés des résultats de la recherche par l'investigateur coordonnateur ou par le promoteur.

5.23. Essais multicentriques :

Pour les essais multicentriques, le promoteur s'assure que :

5.23.1. Tous les investigateurs conduisent l'essai en respectant scrupuleusement le protocole approuvé par le promoteur et qui a reçu l'avis favorable du CPP concerné et l'approbation du ministre de la santé, dans le cadre de leurs compétences respectives.

5.23.2. Les cahiers d'observation sont conçus pour recueillir les données requises dans tous les lieux d'expérimentation. Les investigateurs qui recueillent des données supplémentaires (par exemple dans le cadre d'études axillaires ne concernant que certains lieux) disposent d'autres cahiers d'observation ou de feuillets spécifiques destinés à cette fin.

5.23.3. Les obligations de l'investigateur coordonnateur et des autres investigateurs sont décrites par écrit avant le commencement de l'essai.

5.23.4. Tous les investigateurs reçoivent les mêmes instructions sur la manière de suivre le protocole et les autres documents liés à l'essai, sur la manière de respecter les mêmes normes pour l'évaluation des observations cliniques et des examens de laboratoire et sur la manière de remplir les cahiers d'observation.

5.23.5. Des mesures sont prises pour faciliter la communication entre les investigateurs.

6. Protocole

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

6.1 Renseignements généraux :

6.1.1 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.

6.1.2 Nom et adresse du promoteur et du moniteur.

6.1.3 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.

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

6.2 Renseignements de base :

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

6.2.1 Nom et description du produit de l'expérimentation.

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

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

6.2.4 Description de la population à étudier.

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

6.3 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.

6.4 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 :

6.4.1 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.

6.4.2 Description des mesures prises pour éviter les biais incluant :

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

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

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

6.4.5 Procédures de comptabilisation des produits de l'expérimentation, y compris les placebos et les comparateurs.

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

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

6.5 Choix et retrait des sujets :

6.5.1 Critères d'inclusion des sujets.

6.5.2 Critères d'exclusion des sujets.

6.5.3 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 l'expérimentation,

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.

6.6 Traitement administré aux sujets :

6.6.1 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.

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

6.7 Evaluation de l'efficacité :

6.7.1 Description des critères principaux et secondaires d'évaluation.

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

6.8 Evaluation de la tolérance :

6.8.1 Description des paramètres de tolérance.

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

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

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

6.9 Statistiques :

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

6.9.2 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.

6.9.3 Niveau de signification à utiliser.

6.9.4 Critères d'abandon de l'essai.

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

6.9.6 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.

6.9.7 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.....).

6.10 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.

6.11 Contrôle et assurance de la qualité :

6.12 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.

6.13 Règles en matière de publication :

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

7. Brochure pour l'investigateur

7.1 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.

7.2 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.

7.3 La BI doit contenir le type d'information à inclure qui sera en fonction du stade de développement du produit de l'expérimentation. 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.

7.4 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.

7.5 La BI doit comprendre les éléments suivants :

7.5.1 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.

7.5.2 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.

7.6 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 l'expérimentation. 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 l'expérimentation.

La BI doit comprendre les sections suivantes ci-dessous :

- 1- Sommaire
- 2- Introduction
- 3- Propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques et formulation des produits l'expérimentation.
- 4- Etudes non cliniques :
 - 4- 1 Etudes pharmacologiques non clinique,
 - 4- 2 Comportement pharmacocinétique et métabolique du produit chez les animaux,
 - 4- 3 Etudes toxicologiques.

8. Documents essentiels relatifs à l'expérimentation humaine :

8.1. Introduction :

Les documents et données relatifs à l'expérimentation constituent les documents essentiels qui composent le dossier permanent de l'expérimentation. Ces documents, individuellement et collectivement, permettent l'évaluation de la réalisation d'une expérimentation et la qualité des données produites. Ces documents servent à démontrer que l'investigateur, le promoteur ainsi que tout intervenant dans l'expérimentation respectent les dispositions de la présente annexe ainsi que les textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Le classement adéquat des documents essentiels sur les lieux d'expérimentation (investigateur et, le cas échéant, pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement où se déroule l'expérimentation ainsi que le directeur de cet établissement) et chez le promoteur peut aider considérablement l'investigateur, le promoteur et le moniteur à assurer la gestion efficace d'une expérimentation.

Le dossier permanent de l'expérimentation sert de base pour tout audit réalisé et en cas d'inspection effectuée par l'autorité compétente en vue de confirmer la validité de la conduite de la recherche et l'intégrité des données recueillies.

Le contenu des documents essentiels est adapté aux spécificités de chaque étape du déroulement de l'expérimentation humaine.

La liste minimale des documents essentiels est présentée ci-dessous. Les différents documents sont regroupés en trois sections, en fonction de la chronologie du déroulement de l'expérimentation au cours duquel ils doivent normalement être établis :

1. Avant l'inclusion de la première personne dans l'expérimentation,
2. Pendant le déroulement de l'expérimentation,
3. Après la fin ou l'arrêt anticipé de l'expérimentation.

La finalité principale dans le cadre de l'expérimentation de chacun de ces documents est précisée ainsi que le responsable de sa conservation ; certains de ces documents peuvent être rassemblés, à condition que chacun d'entre eux soit facilement identifiable.

Le dossier permanent de la recherche doit être établi dès le début de cette expérimentation, à la fois sur les lieux d'expérimentations et chez le promoteur. La clôture d'une recherche ne peut être réalisée que lorsque le moniteur a vérifié les dossiers sur les lieux d'expérimentations et chez le promoteur et qu'il a confirmé que tous les documents nécessaires se trouvent dans les dossiers appropriés.

Les documents mentionnés dans ce chapitre peuvent faire l'objet d'un contrôle de qualité par une personne dûment mandatée par le promoteur ou un auditeur et d'une inspection de la part de l'autorité compétente.

L'investigateur, le promoteur et les responsables des lieux impliqués dans l'expérimentation prennent toute mesure nécessaire pour empêcher la destruction accidentelle ou prématurée des documents et données relatifs à l'expérimentation.

Les documents essentiels sont conservés de manière à pouvoir être rapidement mis à la disposition des autorités compétentes qui en feraient la demande.

Le promoteur désigne des personnes responsables des archives dans son organisation. L'accès aux archives est limité aux personnes dûment autorisées. Les moyens employés pour conserver les documents essentiels doivent permettre que ces documents restent complets et lisibles tout au long de la période de conservation requise. Ces moyens ainsi que les outils nécessaires à leur lecture sont mis à disposition des autorités compétentes qui en feraient la demande.

Toute modification des enregistrements doit pouvoir être tracée. Tout changement de propriété des données est documenté. Le nouveau propriétaire assume la responsabilité de la conservation et de l'archivage des données conformément aux dispositions en vigueur.

Les documents et données relatifs à l'expérimentation humaine sont conservés sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur relatives à la conservation des dossiers médicaux des personnes qui se prêtent à cette expérimentation.

8.2. Documents établis avant l'inclusion de la première personne dans l'expérimentation considérée et personnes responsables de leur conservation.

8.3. Documents établis pendant le déroulement de l'expérimentation humaine et personnes responsables de leur conservation.

Ces documents sont ajoutés au dossier de l'expérimentation pendant le déroulement de l'essai, au fur et à mesure de leur disponibilité.

8.4. Documents établis après la fin ou l'arrêt anticipé de l'expérimentation humaine et personnes responsables de leur conservation :

Après la fin ou l'arrêt anticipé de l'expérimentation humaine, les documents suivants sont ajoutés au dossier contenant tous les documents mentionnés aux sections 8.2 et 8.3.