



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

LIGNE DIRECTRICE HARMONISÉE DE L'ICH

**LIGNE DIRECTRICE SUR LES BONNES PRATIQUES
CLINIQUES
E6(R3)**

Version finale

Adoptée le 6 janvier 2025

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. À l'étape 4 du processus, la version finale est recommandée pour adoption aux organismes de réglementation des régions de l'ICH. Cette traduction est basée sur le document original et n'a pas fait l'objet d'une approbation par l'ICH.

E6(R3)
Historique des documents

Code	Historique	Date
E6	Approbation par le Comité directeur à l'étape 2 et lancement d'une consultation publique.	27 avril 1995
E6	Approbation par le Comité directeur à l'étape 4 et recommandation d'adoption aux trois organismes de réglementation de l'ICH.	1 ^{er} mai 1996
E6(R1)	Approbation par le Comité directeur des corrections éditoriales postérieures à l'étape 4.	10 juin 1996
E6(R2)	Adoption par les organismes de réglementation de l'assemblée de l'ICH à l'étape 4. Addenda intégré au document ICH E6(R1). Les modifications sont intégrées directement dans les sections suivantes de la ligne directrice mère : Introduction, 1.63, 1.64, 1.65, 2.10, 2.13, 4.2.5, 4.2.6, 4.9.0, 5.0, 5.0.1, 5.0.2, 5.0.3, 5.0.4, 5.0.5, 5.0.6, 5.0.7, 5.2.2, 5.5.3 (a), 5.5.3 (b), 5.5.3 (h), 5.18.3, 5.18.6 (e), 5.18.7, 5.20.1, 8.1	9 novembre 2016
E6(R3)	Approbation par les membres de l'assemblée de l'ICH à l'étape 2 et mise en consultation publique.	19 mai 2023
E6(R3)	Approbation par les organismes de réglementation de l'assemblée de l'ICH à l'étape 4.	6 janvier 2025

Avis juridique : Ce document est protégé par le droit d'auteur et peut, à l'exception du logo de l'ICH, être utilisé, reproduit, incorporé dans d'autres travaux, adapté, modifié, traduit ou distribué sous une licence publique à condition que le droit d'auteur de l'ICH sur le document soit reconnu en tout temps. En cas d'adaptation, de modification ou de traduction du document, des mesures raisonnables doivent être prises pour étiqueter, délimiter ou indiquer clairement de toute autre manière que des changements ont été apportés au document original ou qu'ils sont basés sur celui-ci. Toute impression que l'adaptation, la modification ou la traduction du document original est approuvée ou parrainée par l'ICH doit être évitée. Le document est fourni « tel quel » sans garantie d'aucune sorte. En aucun cas, l'ICH ou les auteurs du document original ne peuvent être tenus responsables de toute réclamation, de tout dommage ou de toute autre responsabilité découlant de l'utilisation du document. Les autorisations susmentionnées ne s'appliquent pas au contenu fourni par des tiers. Par conséquent, pour les documents dont les droits d'auteur sont détenus par un tiers, l'autorisation de reproduction doit être obtenue auprès de ce détenteur des droits d'auteur.

LIGNE DIRECTRICE HARMONISÉE DE L'ICH

LIGNE DIRECTRICE SUR LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

E6(R3)

Ligne directrice de consensus de l'ICH

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	1
	Champ d'application	1
	Structure de la ligne directrice	2
II.	PRINCIPES DES BPC DE L'ICH	2
III.	ANNEXE 1	8
1.	COMITÉ D'EXAMEN DE L'ÉTABLISSEMENT/COMITÉ D'ÉTHIQUE INDÉPENDANT (CEE/CEI)	8
1.1	Soumission et communication	8
1.2	Responsabilités	9
1.3	Composition, fonctions et opérations	10
1.4	Processus	11
1.5	Documents	12
2.	CHERCHEUR	Error! Bookmark not defined.
2.1	Qualifications et formation	12
2.2	Ressources	13
2.3	Responsabilités	13
2.4	Communication avec le CEE/CEI	14
2.5	Respect du protocole	14
2.6	Interruption prématurée ou suspension d'un essai	15
2.7	Soins médicaux aux participants et déclaration des événements et réactions indésirables	15
2.7.1	<i>Soins médicaux aux participants à l'essai</i>	15
2.7.2	<i>Déclaration des événements et réactions indésirables</i> ...	Error! Bookmark not defined.
2.8	Consentement éclairé des participants à l'essai	16
2.9	Fin de la participation à un essai clinique	21
2.10	Gestion des produits expérimentaux	21

Ligne directrice E6(R3) de l'ICH

2.11	Processus de randomisation et levée de l'insu	22
2.12	Documents	23
2.13	Rapports	25
3.	PROMOTEUR.....	25
3.1	Conception de l'essai.....	25
3.2	Ressources.....	25
3.3	Répartition des activités.....	26
3.4	Qualification et formation.....	26
3.4.1	<i>Expertise médicale</i>	26
3.5	Financement	26
3.6	Ententes.....	26
3.7	Sélection des chercheurs.....	28
3.8	Communication avec le CEE/CEI et les autorités réglementaires	28
3.8.1	<i>Notification et présentation aux autorités réglementaires</i>	28
3.8.2	<i>Confirmation de l'examen par le CEE/CEI</i>	28
3.9	Supervision	28
3.10	Gestion de la qualité	30
3.10.1	<i>Gestion des risques</i>	30
3.11	Assurance et contrôle de la qualité.....	31
3.11.1	<i>Assurance qualité</i>	31
3.11.2	<i>Audit</i>	Error! Bookmark not defined.
3.11.3	<i>Contrôle de la qualité</i>	32
3.11.4	<i>Surveillance (« monitoring »)</i>	Error! Bookmark not defined.
3.12	Non-respect des exigences	38
3.13	Évaluation de l'innocuité et rapports.....	38
3.13.1	<i>Examen des informations sur l'innocuité par le promoteur</i>	39
3.13.2	<i>Rapports et déclarations</i>	39
3.13.3	<i>Gérer un danger immédiat</i>	40
3.14	Assurance/indemnisation/prestation des participants et des chercheurs	40
3.15	Produits expérimentaux	40
3.15.1	<i>Informations sur les produits expérimentaux</i>	40
3.15.2	<i>Fabrication, emballage, étiquetage et codage des produits expérimentaux</i>	

Ligne directrice E6(R3) de l'ICH

41

3.15.3	<i>Fourniture et manipulation de produits expérimentaux</i>	42
3.16	Données et documents	43
3.16.1	<i>Traitement des données</i>	43
3.16.2	<i>Programmation statistique et analyse des données</i>	47
3.16.3	<i>Tenue et conservation des documents</i>	48
3.16.4	<i>Accès aux documents</i>	48
3.17	Rapports	48
3.17.1	<i>Interruption prématurée ou suspension d'un essai</i>	48
3.17.2	<i>Rapports sur les essais ou études cliniques</i>	48
4.	GOVERNANCE DES DONNÉES – CHERCHEUR ET PROMOTEUR	49
4.1	Protection de l'insu dans la gouvernance des données	50
4.2	Éléments du cycle de vie des données	50
4.2.1	<i>Capture des données</i>	50
4.2.2	<i>Métadonnées pertinentes, y compris pistes de vérifications</i>	51
4.2.3	<i>Examen des données et des métadonnées</i>	52
4.2.4	<i>Corrections des données</i>	52
4.2.5	<i>Transfert, échange et migration de données</i>	52
4.2.6	<i>Finalisation des ensembles de données avant l'analyse</i>	52
4.2.7	<i>Conservation et accès</i>	52
4.2.8	<i>Destruction</i>	53
4.3	Systèmes informatisés	53
4.3.1	<i>Processus pour l'utilisation des systèmes informatisés</i>	53
4.3.2	<i>Formation</i>	53
4.3.3	<i>Sécurité</i>	53
4.3.4	<i>Validation</i>	54
4.3.5	<i>Publication du système</i>	55
4.3.6	<i>Défaillance du système</i>	55
4.3.7	<i>Assistance technique</i>	55
4.3.8	<i>Gestion des utilisateurs</i>	55
	57	

Ligne directrice E6(R3) de l'ICH

Annexe A. BROCHURE DU CHERCHEUR.....	57
A.1 Introduction.....	57
A.2 Considérations générales	58
A.2.1 Page titre.....	58
A.2.2 Déclaration de confidentialité.....	58
A.3 Contenu de la brochure du chercheur.....	58
A.3.1 Table des matières	58
A.3.2 Résumé	58
A.3.3 Introduction.....	59
A.3.4 Propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques et formulation	59
A.3.5 Études non cliniques	59
A.3.6 Effets sur l'humain.....	61
A.3.7 Résumé des données et orientation du chercheur	62

Annexe B. PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE ET MODIFICATION(S) AU PROTOCOLE

B.1 Informations générales.....	63
B.2 Renseignements généraux.....	63
B.3 Objectifs et but de l'essai	64
B.4 Conception de l'essai.....	64
B.5 Sélection des participants.....	65
B.6 Arrêt de l'intervention de l'essai et retrait du participant de l'essai	65
B.7 Traitement et interventions pour les participants	65
B.8 Évaluation de l'efficacité	66
B.9 Évaluation de l'innocuité	66
B.10 Considérations statistiques.....	66
B.11 Accès direct aux documents sources	67
B.12 Contrôle et assurance de la qualité	67
B.13 Éthique.....	67
B.14 Traitement des données et archivage.....	67
B.15 Financement et assurance	67
B.16 Politique de publication	67

Ligne directrice E6(R3) de l'ICH

Annexe C. DOCUMENTS ESSENTIELS POUR LA CONDUITE D'UN ESSAI CLINIQUE	68
C.1 Introduction.....	68
C.2 Gestion des documents essentiels.....	68
C.3 Caractère essentiel des documents de l'essai	70
GLOSSAIRE	76

I. INTRODUCTION

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) sont des normes internationales d'éthique, de science et de qualité pour la conduite d'essais impliquant des participants humains. Les essais cliniques menés conformément à ces normes contribueront à garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à l'essai, la conformité de la conduite de l'essai aux principes qui trouvent leur origine dans la Déclaration d'Helsinki et la fiabilité des résultats de l'essai clinique. Dans le présent document, l'expression « conduite de l'essai » englobe les processus allant de la planification au rapport, y compris la planification, le lancement, la réalisation, l'enregistrement, la supervision, l'évaluation, l'analyse et l'institution de rapports, le cas échéant.

L'objectif de cette Ligne directrice sur les BPC de l'ICH est de fournir une norme unifiée pour faciliter l'acceptation mutuelle des données d'essais cliniques pour les pays et régions membres de l'ICH par les autorités réglementaires compétentes.

Elle s'appuie sur les concepts clés énoncés dans le document ICH E8(R1), Considérations générales relatives aux études cliniques. Il s'agit notamment de favoriser une culture de la qualité et d'intégrer de manière proactive la qualité dans les essais cliniques et la planification du développement des médicaments, d'identifier les facteurs essentiels à la qualité des essais, d'impliquer les parties intéressées, le cas échéant, et d'utiliser une approche proportionnée fondée sur les risques.

Les essais cliniques varient considérablement en matière d'échelle, de complexité et de coût. Une évaluation minutieuse des facteurs essentiels à la qualité de chaque essai et des risques associés à ces facteurs permettra de garantir l'efficacité en se concentrant sur les activités essentielles à la réalisation des objectifs de l'essai.

Champ d'application

Cette ligne directrice s'applique aux essais cliniques interventionnels de produits expérimentaux¹ destinés à être soumis aux autorités réglementaires. Les principes de BPC énoncés dans ce document peuvent également s'appliquer à d'autres essais cliniques interventionnels de produits expérimentaux qui ne sont pas destinés à étayer des demandes d'autorisation de mise en marché, conformément aux exigences locales.

Les annexes fournissent la base pour l'interprétation et l'application appropriées des principes et devraient donc être prises en compte de manière appropriée. Toutefois, diverses approches des dispositions des annexes peuvent être envisagées à condition qu'elles soient justifiées et qu'elles permettent d'atteindre l'objectif visé par l'application des principes.

Cette ligne directrice préconise une approche proportionnée et fondée sur le risque pour la conduite d'un essai clinique.

¹ Aux fins de la présente ligne directrice, le terme « produits expérimentaux » devrait être considéré comme synonyme de drogues, médicaments, produits médicaux, vaccins et produits biologiques.

Structure de la ligne directrice

Cette Ligne directrice sur les BPC de l'ICH est composée de principes et d'annexes qui précisent les principes, avec des détails spécifiques pour différents types d'essais cliniques. Ces principes sont destinés à s'appliquer à tous les types d'essais cliniques et à tous les contextes, et à rester pertinents au fur et à mesure des avancées technologiques et méthodologiques. Les principes énoncés dans la présente ligne directrice peuvent être respectés selon différentes approches et devraient être appliqués en fonction de l'objectif visé par l'essai clinique.

L'annexe 1 ainsi que les annexes A, B et C, sont destinées à fournir des informations sur la manière dont les principes peuvent être appliqués de manière appropriée aux essais cliniques. Des annexes supplémentaires pourront être élaborées pour répondre aux besoins des parties intéressées et pour prendre en compte les innovations émergentes dans la conception et la conduite des essais. Cette ligne directrice devrait être lue conjointement avec d'autres lignes directrices de l'ICH relatives à la conception et à la conduite des essais cliniques, y compris les essais multirégionaux.

II. PRINCIPES DES BPC DE L'ICH

Les essais cliniques sont une partie fondamentale de la recherche clinique qui soutient le développement de nouveaux médicaments ou l'utilisation de médicaments existants. Des essais cliniques bien conçus et bien menés permettent de répondre à des questions essentielles en matière de soins de santé et de développement de médicaments. Leurs résultats sont essentiels pour prendre des décisions en matière de soins de santé fondées sur des données probantes. Les essais mal conçus ou mal menés peuvent mettre en danger la sécurité des participants, donner des résultats inadéquats ou peu fiables et sont contraires à l'éthique. Ils gaspillent les ressources ainsi que les efforts et le temps des chercheurs et des participants.

Les principes des BPC sont conçus pour être flexibles et applicables à un large éventail d'essais cliniques. Cette ligne directrice, ainsi que la Directive ICH E8(R1), encourage une réflexion et une planification approfondies afin de tenir compte des aspects spécifiques et potentiellement uniques d'un essai clinique donné. Il s'agit notamment d'évaluer les caractéristiques de l'essai, telles que les éléments de conception, le produit expérimental évalué, la pathologie traitée, les caractéristiques des participants, le cadre dans lequel l'essai clinique est mené et le type de données collectées. Chaque essai clinique devrait faire l'objet d'un examen attentif des facteurs permettant de garantir la qualité de l'essai.

Ces principes visent à favoriser des approches efficaces de la conception et de la conduite des essais cliniques. Par exemple, les technologies numériques de la santé, telles que les dispositifs portables et les capteurs, peuvent élargir les approches possibles pour la conduite des essais. Ces technologies peuvent être intégrées dans les infrastructures de soins de santé existantes et permettre l'utilisation d'une variété de sources de données pertinentes dans les essais cliniques. Ceci permettra de maintenir la conduite des essais cliniques de concert avec les progrès de la science et les évolutions technologiques. L'utilisation de la technologie dans la conduite des essais cliniques devrait être adaptée aux caractéristiques des participants et à la conception particulière de l'essai. Cette ligne directrice se veut neutre du point de vue des médias afin de permettre l'utilisation de différentes technologies.

La conception et la conduite de l'essai clinique peuvent être étayées par l'obtention du point de vue des parties intéressées, telles que les patients et leurs communautés, les groupes de défense des patients et les professionnels de la santé. Leur contribution peut aider à réduire la complexité inutile, à améliorer la faisabilité et à augmenter la probabilité d'obtenir des résultats significatifs lors des essais. L'utilisation de conceptions et de technologies d'essai innovantes peut permettre d'inclure une population de participants plus large et plus diversifiée et d'élargir ainsi l'applicabilité des résultats de l'essai.

Les essais cliniques devraient être conçus de manière à protéger les droits, la sécurité et le bien-être des participants et à garantir la fiabilité des résultats. La qualité par la conception devrait être mise en œuvre pour identifier les facteurs (c'est-à-dire les données et les processus) qui sont essentiels pour garantir la qualité de l'essai et les risques qui menacent l'intégrité de ces facteurs et, en fin de compte, la fiabilité des résultats de l'essai. Les processus d'essai clinique et les stratégies d'atténuation des risques mises en œuvre pour soutenir la conduite de l'essai devraient être proportionnées à l'importance des données collectées et aux risques pour la sécurité des participants à l'essai et la fiabilité des résultats de l'essai. Les essais devraient être réalisables sur le plan opérationnel et éviter toute complexité inutile.

Les principes fondamentaux fournissent un cadre souple pour la conduite des essais cliniques. Ils sont structurés de manière à fournir des orientations tout au long du cycle de vie de l'essai clinique. Ces principes sont applicables aux essais impliquant des participants humains. Ces principes sont interdépendants et devraient être pris en compte dans leur totalité pour garantir une conduite éthique des essais et des résultats fiables.

1. Les essais cliniques devraient être menés conformément aux principes éthiques qui trouvent leur origine dans la Déclaration d'Helsinki et qui sont compatibles avec les BPC et les exigences réglementaires applicables. Les essais cliniques devraient être conçus et menés de manière à garantir les droits, la sécurité et le bien-être des participants.

- 1.1 Les droits, la sécurité et le bien-être des participants sont les considérations les plus importantes et devraient prévaloir sur les intérêts de la science et de la société.
- 1.2 La sécurité des participants devrait être réexaminée en temps utile lorsque de nouvelles informations sur la sécurité sont disponibles et qu'elles peuvent avoir une incidence sur la sécurité des participants, leur volonté de poursuivre l'essai ou la conduite de l'essai.
- 1.3 Les risques et inconvénients prévisibles devraient être mis en balance avec les avantages escomptés pour les participants individuels et la société. Un essai ne devrait être entrepris et poursuivi que si les avantages escomptés justifient les risques connus et anticipés.
- 1.4 Lors de la conception d'un essai clinique, le but et l'objectif scientifique devraient être soigneusement examinés afin de ne pas exclure inutilement certaines populations de participants. Le processus de sélection des participants devrait être représentatif des groupes de population auxquels le produit expérimental est destiné, une fois autorisé, afin de permettre la généralisation des résultats à l'ensemble de la population. Certains essais (par exemple, les

essais de phase précoce, les essais de validation du concept, les études de bioéquivalence) peuvent ne pas nécessiter une population aussi hétérogène.

- 1.5 Un médecin qualifié ou, le cas échéant, un dentiste qualifié (ou d'autres professionnels de la santé qualifiés conformément aux exigences réglementaires locales) devrait assumer la responsabilité générale des soins médicaux prodigués aux participants dans le cadre de l'essai et des décisions médicales prises en leur nom. Toutefois, les interactions pratiques et la fourniture des soins et des décisions médicales peuvent être assurées par des professionnels de la santé dûment qualifiés conformément aux exigences réglementaires applicables.
- 1.6 La confidentialité des renseignements permettant d'identifier les participants devrait être protégée conformément aux exigences applicables en matière de protection de la vie privée et des données.

2. Le consentement éclairé fait partie intégrante de la conduite éthique d'un essai. La participation à un essai clinique devrait être volontaire et reposer sur un processus de consentement qui garantit que les participants (ou leurs représentants légalement acceptables, le cas échéant) sont bien informés.

- 2.1 Le consentement libre et éclairé de chaque participant devrait être obtenu et documenté avant la participation à l'essai clinique. Pour les participants potentiels incapables de donner leur consentement éclairé, leurs représentants légalement acceptables, agissant dans l'intérêt des participants, devraient donner leur consentement avant la participation à l'essai clinique. Ces participants potentiels devraient être informés de l'essai d'une manière qui facilite leur compréhension. Si un mineur participe à l'étude, son consentement devrait être recueilli, le cas échéant, conformément aux exigences réglementaires locales (voir ICH E11[R1], Ligne directrice sur la recherche clinique de médicaments dans la population pédiatrique).
- 2.2 Le processus et les informations fournies devraient être conçues pour atteindre l'objectif principal, qui est de permettre aux participants potentiels à l'essai d'évaluer les avantages, les risques et le fardeau liés à la participation à l'essai et de décider en connaissance de cause de participer ou non à l'essai. Les informations fournies au cours du processus de consentement éclairé devraient être claires et concises afin d'être compréhensibles par les participants potentiels ou les représentants légalement acceptables.
- 2.3 Le processus de consentement éclairé devrait prendre en considération les aspects pertinents de l'essai, tels que les caractéristiques des participants, la conception de l'essai, les avantages et les risques attendus de l'intervention médicale, le cadre et le contexte dans lesquels l'essai sera réalisé (par exemple, les essais dans des situations d'urgence), et l'utilisation éventuelle de la technologie pour informer les participants (ou leurs représentants légalement acceptables) et obtenir leur consentement éclairé.
- 2.4 Dans les situations d'urgence, lorsque le consentement ne peut être obtenu avant la participation à l'essai, le consentement du participant ou de son

représentant légal devrait être obtenu dès que possible conformément aux exigences réglementaires applicables et aux processus approuvés par le comité d'examen de l'établissement/comité d'éthique indépendant (CEÉ/CEI).

3. Les essais cliniques devraient faire l'objet d'un examen indépendant par un CEÉ/CEI.

3.1 Un essai devrait être mené conformément au protocole qui a reçu l'approbation ou l'opinion favorable du CEÉ/CEI.

3.2 Un examen périodique de l'essai par le CEÉ/CEI devrait également être effectué conformément aux exigences réglementaires applicables.

4. Les essais cliniques devraient être scientifiquement valables pour l'objectif visé et fondés sur des connaissances et des approches scientifiques adéquates et actuelles.

4.1 Les informations cliniques et non cliniques disponibles sur un ou plusieurs produits expérimentaux devraient être suffisantes pour étayer l'essai clinique proposé.

4.2 Les essais cliniques devraient être scientifiquement fondés et refléter l'état des connaissances et de l'expérience relatives aux produits expérimentaux, y compris, le cas échéant, l'affection à traiter, à diagnostiquer ou à prévenir, la compréhension actuelle du mécanisme biologique sous-jacent (de l'affection et du produit expérimental) et la population à laquelle le produit expérimental est destiné.

4.3 Il convient de procéder à un examen périodique des connaissances et des approches scientifiques actuelles afin de déterminer si des modifications devraient être apportées à l'essai, étant donné que des informations nouvelles ou imprévues peuvent apparaître une fois que l'essai a commencé.

5. Les essais cliniques devraient être conçus et menés par des personnes qualifiées.

5.1 Des personnes possédant des compétences et une formation différentes peuvent être nécessaires à toutes les phases d'un essai clinique, comme des médecins, des infirmières, des pharmaciens, des scientifiques, des éthiciens, des experts en technologie, des coordinateurs d'essais, des moniteurs, des auditeurs et des biostatisticiens. Les personnes participant à un essai devraient être qualifiées, de par leur éducation, leur formation et leur expérience, pour accomplir leurs tâches respectives.

6. La qualité devrait être intégrée dans la conception scientifique et opérationnelle et dans la conduite des essais cliniques.

6.1 La qualité d'un essai clinique est considérée dans ce guide comme l'adaptation à l'objectif visé.

- 6.2 Les facteurs essentiels à la qualité de l'essai devraient être identifiés de manière prospective. Ces facteurs sont des caractéristiques d'un essai qui sont fondamentales pour la protection des participants, la fiabilité et l'interprétabilité des résultats de l'essai et les décisions prises sur la base de ces résultats. La qualité par la conception consiste à se concentrer sur les facteurs essentiels à la qualité de l'essai afin de maximiser la probabilité que l'essai atteigne ses objectifs.
- 6.3 Des stratégies devraient être mises en œuvre afin d'éviter, de détecter, de traiter et de prévenir toute récurrence en cas de non-respect grave des BPC, du protocole de l'essai et des exigences réglementaires applicables.

7. Les processus, mesures et approches en matière d'essais cliniques devraient être mis en œuvre d'une manière qui soit proportionnée aux risques encourus par les participants et à l'importance des données collectées, et qui évite tout fardeau inutile pour les participants et les chercheurs.

- 7.1 Les processus d'essai devraient être proportionnés aux risques inhérents à l'essai et à l'importance des informations recueillies. Dans ce contexte, les risques comprennent les risques pour les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'essai, ainsi que les risques pour la fiabilité des résultats de l'essai.
- 7.2 L'accent devrait être mis sur les risques associés à la participation à l'essai. Pour les essais cliniques impliquant des patients, l'accent devrait être mis sur les risques qui vont au-delà de ceux associés aux soins médicaux habituels. Les risques liés aux produits expérimentaux bénéficiant d'une autorisation de mise en marché lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'un essai clinique peuvent différer des soins habituels prodigués aux patients et devraient être pris en considération.
- 7.3 Les risques liés aux facteurs essentiels à la qualité devraient être gérés de manière proactive et ajustés lorsque des problèmes nouveaux ou imprévus surviennent après le début de l'essai.
- 7.4 Les processus d'essai devraient être réalisables sur le plan opérationnel et éviter toute complexité, processus et collecte de données inutiles. Les processus d'essai devraient soutenir les principaux objectifs de l'essai. Le promoteur ne devrait pas faire peser de fardeaux inutiles sur les participants et les chercheurs.

8. Les essais cliniques devraient être décrits dans un protocole clair, concis, scientifiquement fondé et réalisable sur le plan opérationnel.

- 8.1 Un protocole d'essai bien conçu est essentiel à la protection des participants et à l'obtention de résultats fiables.
- 8.2 Les objectifs scientifiques de tout essai devraient être clairs et explicitement énoncés dans le protocole.

- 8.3 Le protocole de l'essai clinique ainsi que les plans ou documents relatifs à l'exécution du protocole (par exemple, le plan d'analyse statistique, le plan de gestion des données, le plan de surveillance) devraient être clairs, concis et réalisables sur le plan opérationnel.

9. Les essais cliniques devraient produire des résultats fiables.

- 9.1 La qualité et la quantité des informations générées dans le cadre d'un essai clinique devraient être adaptées à l'objectif visé et suffisantes pour donner confiance dans les résultats de l'essai et favoriser une prise de décision éclairée.
- 9.2 Les systèmes et processus qui facilitent la saisie, la gestion et l'analyse des données, ainsi que ceux qui contribuent à garantir la qualité des informations générées par l'essai, devraient être adaptés à l'objectif visé, recueillir les données requises par le protocole et être mis en œuvre d'une manière proportionnée aux risques encourus par les participants et à l'importance des données acquises.
- 9.3 Les systèmes informatisés utilisés dans les essais cliniques devraient être adaptés à l'objectif visé (par exemple, par le biais d'une validation fondée sur les risques, le cas échéant), et les facteurs essentiels à leur qualité devraient être pris en compte lors de leur conception ou de leur adaptation à des fins d'essais cliniques, afin de garantir l'intégrité des données pertinentes de l'essai.
- 9.4 Les essais cliniques devraient intégrer des processus efficaces et solides de gestion des documents (y compris des données) afin de garantir le maintien de l'intégrité et de la traçabilité des documents et la protection des renseignements personnels, permettant ainsi la communication, l'interprétation et la vérification exactes des informations pertinentes relatives à l'essai clinique.
- 9.5 Les documents essentiels devraient être conservés en toute sécurité par les promoteurs et les chercheurs pendant la période requise, conformément aux exigences réglementaires applicables. Ils devraient être mis à la disposition des autorités réglementaires, des moniteurs, des auditeurs et des CEE/CEI (le cas échéant) sur demande, afin de permettre une évaluation appropriée de la conduite de l'essai et de garantir la fiabilité des résultats de l'essai.
- 9.6 La transparence des essais cliniques comprend l'enregistrement en temps opportun dans des bases de données accessibles au public et reconnues, ainsi que la publication des résultats des essais cliniques. La communication des résultats de l'essai aux participants devrait être envisagée. Cette communication devrait être objective et non promotionnelle.

10. Les rôles et les responsabilités dans les essais cliniques devraient être clairs et documentés de manière appropriée.

- 10.1 Le promoteur peut transférer ou le chercheur peut déléguer ses tâches, devoirs ou fonctions (ci-après dénommés « activités »), mais ils conservent la responsabilité globale de leurs activités respectives.

- 10.2 Les ententes devraient définir clairement les rôles, les activités et les responsabilités pour l'essai clinique et être documentés de manière appropriée. Lorsque des activités ont été transférées ou déléguées à des fournisseurs de services, la responsabilité de la conduite de l'essai, y compris la qualité et l'intégrité des données de l'essai, incombe au promoteur ou au chercheur, respectivement.
- 10.3 Le promoteur ou le chercheur devrait assurer une surveillance appropriée des activités susmentionnées.
- 11. Les produits expérimentaux utilisés dans le cadre d'un essai clinique devraient être fabriqués conformément aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables et être gérés conformément aux spécifications du produit et au protocole de l'essai.**
- 11.1 Les produits expérimentaux utilisés dans le cadre d'un essai clinique devraient être fabriqués conformément aux normes applicables en matière de BPF.
- 11.2 Des mesures devraient être mises en place pour garantir que le produit expérimental fourni aux participants à l'essai conserve sa qualité.
- 11.3 Les produits expérimentaux devraient être utilisés conformément au protocole et aux documents pertinents de l'essai.
- 11.4 La fabrication, la manipulation et l'étiquetage des produits expérimentaux devraient être effectués de manière à correspondre à l'affectation du traitement et à maintenir l'insu, le cas échéant.
- 11.5 L'étiquetage des produits expérimentaux devrait être conforme aux exigences réglementaires applicables.
- 11.6 Des processus appropriés devraient être mis en œuvre pour la manipulation, l'expédition, le stockage, la délivrance, le retour et la destruction ou l'élimination du produit expérimental.

III. ANNEX 1

1. COMITÉ D'EXAMEN DE L'ÉTABLISSEMENT/COMITÉ D'ÉTHIQUE INDÉPENDANT (CEÉ/CEI)

Le CEÉ/CEI est responsable de l'examen éthique de l'essai. Les exigences relatives au CEÉ/CEI dans cette ligne directrice devraient être lues conjointement avec les exigences réglementaires locales.

1.1 Soumission et communication

En ce qui concerne la soumission ou la communication au CEÉ/CEI, dans la plupart des régions où il est également nécessaire de soumettre une demande à l'autorité réglementaire compétente,

ces demandes peuvent être combinées en une seule demande, conformément aux exigences réglementaires applicables. Les soumissions et les communications avec le CEE/CEI et les autorités réglementaires sont effectuées dans certaines régions par le chercheur ou l'établissement et par le promoteur dans d'autres régions, conformément aux exigences réglementaires applicables.

1.2 Responsabilités

1.2.1 L'objectif d'un CEE/CEI est de protéger les droits, la sécurité et le bien-être de tous les participants à l'essai. Les essais qui prévoient recruter des participants vulnérables devraient faire l'objet d'une attention particulière.

1.2.2 Le CEE/CEI devrait examiner les informations suivantes, le cas échéant :

- (a) Protocole et modifications;
- (b) Les documents relatifs au consentement éclairé, les documents relatifs à l'assentiment, le cas échéant, et toute mise à jour, y compris la description du processus d'obtention du consentement éclairé et de l'assentiment;
- (c) Brochure du chercheur ou informations scientifiques actuelles, telles qu'une brochure d'information de base sur le produit (par exemple, le résumé des caractéristiques du produit [SmPC], le dépliant des renseignements sur le médicament ou l'étiquetage), le cas échéant, y compris leurs mises à jour;
- (d) Autres informations relatives à l'essai à fournir aux participants à l'essai, y compris une description des moyens par lesquels ces informations seront fournies;
- (e) Annonce pour le recrutement des participants (le cas échéant) et informations sur le processus de recrutement;
- (f) Régimes d'indemnisation des participants (le cas échéant);
- (g) Mise à jour continue des informations relatives à l'innocuité;
- (h) Le curriculum vitae actuel du chercheur ou tout autre document attestant de ses qualifications;
- (i) Tout autre document dont le CEE/CEI pourrait avoir besoin pour s'acquitter de ses responsabilités.

1.2.3 Le CEE/CEI devrait examiner une proposition d'essai clinique dans un délai raisonnable et documenter ses examens, en identifiant clairement l'essai, les documents examinés et les dates des éléments suivants :

- (a) Approbation/opinion favorable;
 - (b) Modifications requises avant son approbation/avis favorable;
 - (c) Désapprobation/opinion négative;
 - (d) Résiliation/suspension de toute approbation préalable/avis favorable.
- 1.2.4 Le CEE/CEI devrait procéder à un examen continu de chaque essai en cours à des intervalles adaptés au degré de risque pour les participants.
- 1.2.5 Le CEE/CEI peut demander que davantage d'informations que celles mentionnées à la section 2.8.10 soient fournies aux participants lorsque, de l'avis de celui-ci, ces informations supplémentaires contribueraient utilement à la protection des droits, de la sécurité ou du bien-être des participants.
- 1.2.6 Lorsque le protocole indique qu'il n'est pas possible d'obtenir le consentement préalable du participant à l'essai ou de son représentant légal (voir section 2.8.8), le CEE/CEI devrait déterminer si le protocole proposé ou d'autres documents répondent de manière adéquate aux préoccupations éthiques pertinentes et satisfont aux exigences réglementaires applicables à de tels essais (par exemple, dans les situations d'urgence).
- 1.2.7 Si des mineurs devraient être inclus dans un essai, le CEE/CEI devrait examiner les informations relatives à l'assentiment en tenant compte de l'âge, de la maturité et de l'état psychologique de la population mineure qu'il est prévu d'enrôler, ainsi que des exigences réglementaires applicables.
- 1.2.8 Si les participants à l'essai sont rémunérés pour leur participation à l'essai, le CEE/CEI devrait examiner à la fois le montant et la méthode de paiement des participants afin de s'assurer qu'aucun de ces éléments ne pose de problème de coercition ou d'influence induite sur les participants à l'essai. Les paiements à un participant devraient être effectués dans les délais, au prorata et ne pas dépendre entièrement de l'achèvement de l'essai par le participant. Le remboursement raisonnable des frais encourus par les participants, tels que les frais de déplacement et d'hébergement, n'est pas une mesure coercitive.
- 1.2.9 Le CEE/CEI devrait s'assurer que les informations relatives au paiement des participants, y compris les méthodes, les montants et le calendrier de paiement des participants à l'essai, figurent dans les documents de consentement éclairé et dans toute autre information fournie aux participants.

1.3 Composition, fonctions et opérations

- 1.3.1 Le CEE/CEI devrait être composé d'un nombre raisonnable de membres possédant collectivement les qualifications et l'expérience nécessaires pour examiner et évaluer les aspects scientifiques, médicaux et éthiques de l'essai proposé. Il est recommandé que le CEE/CEI comprenne :
- (a) au moins cinq membres;

- (b) au moins un membre dont le domaine d'intérêt principal n'est pas les sciences médicales;
 - (c) au moins un membre indépendant de l'établissement ou du lieu du chercheur. Seuls les membres du CEÉ/CEI qui sont indépendants du chercheur et du promoteur de l'essai devraient voter ou donner leur avis. Une liste des membres du CEÉ/CEI et de leurs qualifications devrait être tenue à jour.
- 1.3.2 Le CEÉ/CEI devrait exercer ses fonctions conformément à des processus opérationnelles documentées, tenir des registres de ses activités et des procès-verbaux de ses réunions, et se conformer aux BPC et aux exigences réglementaires applicables.
 - 1.3.3 Un CEÉ/CEI devrait prendre ses décisions lors de réunions annoncées, au cours desquelles au moins un quorum, comme stipulé dans ses processus de fonctionnement documentés, est présent. D'autres processus peuvent être appliqués pour un examen accéléré (voir section 1.4.5).
 - 1.3.4 Seuls les membres qui participent à l'examen et à la discussion au sein du CEÉ/CEI devraient voter ou présenter leur opinion, ou leur avis.
 - 1.3.5 Le chercheur, le personnel du lieu du chercheur ou le promoteur, le cas échéant, peuvent fournir des informations sur tout aspect de l'essai, mais ne devraient pas participer à la prise de décision du CEÉ/CEI ou au vote et opinion de celui-ci.
 - 1.3.6 Un CEÉ/CEI peut inviter des non-membres ayant une expertise dans des domaines particuliers à lui prêter assistance.

1.4 Processus

Le CEÉ/CEI devrait établir, documenter et suivre ses processus, qui devraient comprendre :

- 1.4.1 Déterminer sa composition (noms et qualifications des membres) et l'autorité sous laquelle il est établi;
- 1.4.2 Fixer la date de ses réunions, les notifier à ses membres et les animer;
- 1.4.3 Procéder à l'examen initial et continu des essais;
- 1.4.4 Déterminer la fréquence de l'examen continu, le cas échéant;
- 1.4.5 Fournir, conformément aux exigences réglementaires applicables, un examen accéléré et une approbation/un avis favorable pour les modifications mineures apportées aux essais en cours qui ont reçu l'approbation/l'avis favorable du CEÉ/CEI;
- 1.4.6 Spécifier qu'aucun participant ne devrait être enrôlé dans un essai avant que le CEÉ/CEI n'émette son approbation/opinion favorable documentée sur l'essai;
- 1.4.7 Spécifier qu'aucune déviation ou modification au protocole ne devrait être entreprise sans l'approbation préalable documentée du CEÉ/CEI d'une modification appropriée

au protocole, sauf si cela est nécessaire pour éliminer des risques immédiats pour les participants ou, conformément aux exigences réglementaires applicables, lorsque la ou les modifications ne concernent que des aspects logistiques ou administratifs de l'essai;

- 1.4.8 Spécifier que le chercheur ou l'établissement devrait rapidement faire rapport au CEE/CEI (voir section 1.1) :
 - (a) Des déviations au protocole pour éliminer les risques immédiats pour les participants à l'essai (voir sections 1.4.7, 2.5.4 et 2.5.5);
 - (b) Des changements augmentant le risque pour les participants ou affectant de manière significative le déroulement de l'essai (voir section 2.4.6);
 - (c) De toutes les réactions indésirables graves et imprévues (SUSAR) conformément aux exigences réglementaires applicables;
 - (d) Des nouvelles informations susceptibles de nuire à la sécurité des participants ou au déroulement de l'essai.
- 1.4.9 Veiller à ce que le CEE/CEI (voir section 1.1) informe rapidement par écrit (sur papier ou par voie électronique) le chercheur ou l'établissement ou le promoteur de ce qui suit :
 - (a) Ses décisions/opinions relatives à l'essai;
 - (b) Les raisons de ses décisions/opinions;
 - (c) Processus de recours contre ses décisions/opinions.

1.5 Documents

- 1.5.1 Le CEE/CEI devrait conserver tous les documents pertinents (par exemple, processus documentées, listes des membres, listes des professions/affiliations des membres, documents soumis, procès-verbaux des réunions et correspondance) conformément aux exigences réglementaires applicables et les mettre à disposition sur demande de l'autorité ou des autorités réglementaires.
- 1.5.2 Les chercheurs, les promoteurs ou les autorités réglementaires peuvent demander au CEE/CEI de fournir ses processus documentées et la liste de ses membres.

2. CHERCHEUR

2.1 Qualifications et formation

- 2.1.1 Le chercheur devrait détenir l'éducation, la formation et l'expérience pour assumer la responsabilité de la bonne conduite de l'essai et devrait fournir la preuve de ceux-ci.
- 2.1.2 Le chercheur devrait être familiarisé avec l'utilisation appropriée des produits expérimentaux tels que décrits dans le protocole, dans la brochure du chercheur en

vigueur, dans les informations sur le produit ou dans d'autres sources d'information fournies par le promoteur.

2.2 Ressources

- 2.2.1 Le chercheur devrait être en mesure de démontrer (par exemple, sur la base de données rétrospectives ou actuellement disponibles) qu'il est possible de recruter le nombre proposé de participants admissibles au cours de la période de recrutement convenue avec le promoteur.
- 2.2.2 Le chercheur devrait disposer de suffisamment de temps, d'un personnel disponible et qualifié en nombre suffisant et d'installations adéquates pour la durée prévue de l'essai, afin de mener l'essai correctement et en toute sécurité.

2.3 Responsabilités

- 2.3.1 Le chercheur peut déléguer des activités liées à l'essai à d'autres personnes ou parties. Le chercheur peut être aidé par le promoteur dans l'identification d'un ou de plusieurs fournisseurs de services appropriés. Toutefois, le chercheur conserve la décision finale quant à la pertinence du fournisseur de services prévu pour soutenir le chercheur sur la base des informations fournies par le promoteur (voir le point 3.6.5).

Le chercheur conserve la responsabilité ultime et devrait exercer une surveillance appropriée sur les personnes ou les parties qui entreprennent les activités déléguées afin de garantir les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'essai, ainsi que la fiabilité des données. Le niveau de supervision des activités déléguées par le chercheur devrait dépendre de la nature des activités déléguées et être proportionnel à l'importance des données collectées et aux risques pour la sécurité des participants à l'essai et la fiabilité des données.

- 2.3.2 Le chercheur devrait s'assurer que les personnes ou les parties auxquelles il a délégué des activités liées à l'essai sont dûment qualifiées et informées des aspects pertinents du protocole, des produits expérimentaux et des activités liées à l'essai qui leur sont confiées (y compris les activités menées par le personnel fourni par d'autres parties, conformément aux exigences réglementaires locales). La formation des personnes assistant à l'essai devrait correspondre à ce qui est nécessaire pour leur permettre de mener à bien les activités qui leur sont confiées et qui vont au-delà de leur formation et de leur expérience habituelles.
- 2.3.3 Le chercheur devrait veiller à ce qu'un dossier soit tenu des personnes et des parties auxquelles il a délégué des activités liées à l'essai. La documentation de la délégation devrait être proportionnée à l'importance des activités liées à l'essai. Dans les situations où les activités sont effectuées dans le cadre de la pratique clinique, la documentation de la délégation peut ne pas être requise.
- 2.3.4 Les accords passés par le chercheur ou l'établissement avec des fournisseurs de services pour des activités liées à l'essai devraient être documentés.

- 2.3.5 Le chercheur ou l'établissement devrait permettre la surveillance et l'audit par le promoteur, l'inspection par les autorités réglementaires compétentes et, conformément aux exigences réglementaires applicables, l'examen par les CEE/CEI.

2.4 Communication avec le CEE/CEI

- 2.4.1 La soumission au CEE/CEI peut être effectuée par le chercheur (ou l'établissement) ou le promoteur conformément aux exigences réglementaires applicables (voir section 1.1).
- 2.4.2 Avant d'entamer un essai, le chercheur ou l'établissement devrait disposer d'une approbation ou d'une opinion favorable documentée et datée du CEE/CEI pour le protocole de l'essai, les documents relatifs au consentement éclairé, les processus de recrutement des participants (par exemple, les annonces) et toute autre information relative à l'essai à fournir aux participants.
- 2.4.3 Dans le cadre de la soumission du chercheur, de l'établissement ou du promoteur (conformément aux exigences réglementaires applicables) au CEE/CEI, un exemplaire à jour de la brochure du chercheur ou de la brochure d'information de base sur le produit devrait être fourni (voir l'annexe A, section A.1.1). Si la brochure du chercheur ou la brochure d'information de base sur le produit est mise à jour au cours de l'essai, le CEE/CEI devrait recevoir la version la plus récente conformément aux exigences réglementaires applicables.
- 2.4.4 Au fur et à mesure que l'essai progresse, le chercheur, l'établissement ou le promoteur devrait fournir au CEE/CEI toute mise à jour des informations relatives aux participants, conformément aux exigences réglementaires applicables.
- 2.4.5 Le chercheur ou le promoteur devrait soumettre des résumés documentés de l'état d'avancement de l'essai au CEE/CEI conformément aux exigences réglementaires locales ou sur demande.
- 2.4.6 Le chercheur ou le promoteur devrait communiquer rapidement au CEE/CEI (voir section 1.4.8) et, le cas échéant, à l'établissement tout changement affectant de manière significative le déroulement de l'essai ou augmentant le risque pour les participants.

2.5 Respect du protocole

- 2.5.1 Le chercheur ou l'établissement devrait signer le protocole ou un contrat alternatif pour confirmer l'accord avec le promoteur.
- 2.5.2 Le chercheur devrait se conformer au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables.
- 2.5.3 Le chercheur devrait documenter toutes déviations au protocole. Outre les déviations identifiées par le chercheur lui-même, les déviations au protocole pertinentes aux participants à l'essai et à la conduite de l'essai peuvent lui être communiquées par le promoteur (voir section 3.11.4.5.1[b]). Dans les deux cas, le chercheur devrait examiner les déviations et, pour les déviations jugées importantes, il devrait expliquer

la déviation et mettre en œuvre les mesures appropriées pour éviter qu'elle ne se reproduise, le cas échéant (voir le point 3.9.3).

- 2.5.4 Le chercheur devrait suivre le protocole et ne s'en écarter que si cela est nécessaire pour éliminer des risques immédiats pour les participants à l'essai. En cas de déviation visant à éliminer un risque immédiat pour les participants à l'essai, le chercheur devrait en informer rapidement le promoteur.
- 2.5.5 Le chercheur devrait communiquer au CEÉ/CEI et, le cas échéant, aux autorités réglementaires, les informations relatives au danger immédiat, au changement mis en œuvre et à la proposition ultérieure de modification au protocole (voir section 1.1).

2.6 Interruption prématurée ou suspension d'un essai

- 2.6.1 Si l'essai est interrompu prématurément ou suspendu pour quelque raison que ce soit, le chercheur ou l'établissement devrait en informer rapidement les participants à l'essai et assurer un traitement et un suivi appropriés pour les participants.
- 2.6.2 Lorsque le chercheur met fin à sa participation à un essai ou la suspend sans l'accord préalable du promoteur, il devrait en informer rapidement l'établissement, le cas échéant, le promoteur, le CEÉ/CEI et les autorités réglementaires, conformément aux exigences réglementaires applicables, et fournir une explication détaillée des raisons de sa décision.
- 2.6.3 Si le promoteur met fin à un essai ou le suspend, le chercheur, l'établissement ou le promoteur, conformément aux exigences réglementaires applicables, devrait en informer rapidement le CEÉ/CEI et les autorités réglementaires et fournir une explication appropriée (voir section 3.17.1).
- 2.6.4 Si le CEÉ/CEI annule ou suspend son approbation/opinion favorable à un essai (voir sections 1.2.3 et 1.4.9), le chercheur devrait en informer l'établissement, le cas échéant, et le chercheur ou l'établissement devrait en informer rapidement le promoteur.

2.7 Soins médicaux aux participants et déclaration des événements et réactions indésirables

2.7.1 Soins médicaux aux participants à l'essai

- (a) Un médecin qualifié ou, le cas échéant, un dentiste qualifié (ou d'autres professionnels de la santé qualifiés conformément aux exigences réglementaires locales) qui est un chercheur ou un sous-chercheur de l'essai devrait être responsable des soins et des décisions médicales liés à l'essai.
- (b) D'autres professionnels de la santé dûment qualifiés peuvent participer aux soins médicaux des participants à l'essai, dans le cadre de leurs activités normales et conformément aux exigences réglementaires locales.

- (c) Pendant et après la participation à un essai, le chercheur ou l'établissement devrait veiller à ce que le participant reçoive des soins médicaux adéquats pour tout incident thérapeutique, y compris des valeurs de laboratoire cliniquement significatives, lié à l'essai. Le chercheur ou l'établissement devrait informer un participant de la nécessité de soins médicaux pour une ou plusieurs maladies intercurrentes dont le chercheur a connaissance.
- (d) Le chercheur devrait informer le médecin traitant du participant de la participation de ce dernier à l'essai si le participant a un médecin traitant et s'il accepte que ce dernier soit informé.

2.7.2 *Déclaration des événements et réactions indésirables*

- (a) Les incidents thérapeutiques ou les résultats anormaux des tests requis pour les évaluations de l'innocuité (comme indiqué dans le protocole) devraient être signalés au promoteur conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole. Les événements médicaux défavorables survenant chez les participants avant l'administration du produit expérimental (par exemple lors de la sélection) devraient être pris en compte et signalés au promoteur si le protocole l'exige.
- (b) Tous les incidents thérapeutiques graves (ITG) devraient être signalés immédiatement (après que le chercheur a raisonnablement pris connaissance de l'incident) au promoteur. Le chercheur devrait également inclure une évaluation de la causalité. Le protocole, conformément aux exigences réglementaires applicables, peut identifier des ITG ne nécessitant pas de déclaration immédiate, par exemple des décès ou d'autres incidents qui sont des critères d'évaluation. Les informations ultérieures devraient être soumises sous la forme d'un rapport de suivi, en fonction des besoins.
- (c) Pour les décès déclarés, le chercheur devrait fournir au promoteur, au CEE/CEI et, le cas échéant, à l'autorité réglementaire, toutes les informations supplémentaires demandées (par exemple, les rapports d'autopsie et les rapports médicaux finaux) dès qu'elles sont disponibles.
- (d) Le chercheur peut déléguer les activités relatives aux déclarations des événements et réactions indésirables au personnel qualifié du lieu du chercheur, mais il conserve la responsabilité globale de la sécurité des participants sous sa responsabilité et du respect des exigences en matière de déclarations.

2.8 **Consentement éclairé des participants à l'essai**

- 2.8.1 En obtenant et en documentant le consentement éclairé (format papier ou électronique), le chercheur devrait se conformer aux exigences réglementaires applicables et respecter les BPC et les principes éthiques qui trouvent leur origine dans

la Déclaration d'Helsinki. Le processus de consentement éclairé devrait comprendre les éléments suivants :

- (a) Avant d'obtenir le consentement des participants et de les inscrire, le chercheur devrait obtenir l'approbation ou l'opinion favorable documentée du CEE/CEI sur les documents et le processus de consentement éclairé;
- (b) Les informations devraient être aussi claires et concises que possible, utiliser un langage simple et éviter le volume et la complexité inutiles. Ceci est pour s'assurer que les participants à l'essai ou leurs représentants légalement acceptables ont une compréhension adéquate des objectifs de l'essai, des traitements alternatifs, des bénéfices et risques potentiels, du fardeau, de leurs droits et de ce qui est attendu des participants, afin de pouvoir prendre une décision éclairée quant à leur participation à l'essai;
- (c) Diverses approches (texte, images, vidéos et autres méthodes interactives) peuvent être utilisées dans le cadre du processus de consentement éclairé, y compris pour fournir des informations au participant. Les caractéristiques de la population potentielle de l'essai (par exemple, les participants peuvent ne pas être familiers avec les systèmes informatisés) et l'adéquation de la méthode d'obtention du consentement devraient être prises en considération lors de l'élaboration des documents et du processus de consentement éclairé. Lorsque des systèmes informatisés sont utilisés pour obtenir le consentement éclairé, les participants à l'essai peuvent se voir offrir la possibilité d'utiliser une approche papier comme alternative.
- (d) L'obtention du consentement à distance peut être envisagée le cas échéant.
- (e) Que le processus de consentement éclairé ait lieu en personne ou à distance, le chercheur devrait s'assurer de l'identité du participant (ou de son représentant légal) conformément aux exigences réglementaires applicables.

- 2.8.2 Le participant ou son représentant légal devrait être informé en temps utile de toute nouvelle information susceptible d'influer sur la volonté du participant de poursuivre sa participation à l'essai. La communication de ces informations et la confirmation de la volonté de poursuivre la participation à l'essai devraient être documentées.

Les nouvelles informations susceptibles d'influer sur la volonté d'un participant de poursuivre sa participation devraient être évaluées afin de déterminer si un nouveau consentement est nécessaire (par exemple, en fonction du stade de l'essai, il convient de déterminer si les nouvelles informations ne concernent que les nouveaux participants ou les participants existants). Si un nouveau consentement est nécessaire (par exemple lorsqu'il y a des informations sur de nouvelles préoccupations en matière d'innocuité), les nouvelles informations devraient être clairement identifiées dans les documents révisés relatifs au consentement éclairé. Les documents révisés relatifs au consentement éclairé devraient recevoir l'approbation ou l'avis favorable du CEE/CEI avant d'être utilisés.

- 2.8.3 Ni le chercheur ni le personnel du lieu du chercheur ne devraient contraindre ou influencer indûment un participant à participer ou à poursuivre sa participation à l'essai.
- 2.8.4 Aucune des informations fournies au participant ou à son représentant légal au cours du processus de consentement éclairé ne devrait contenir de termes qui amènent le participant à renoncer ou à sembler renoncer à des droits légaux, ou qui libèrent ou semblent libérer le chercheur, l'établissement, le promoteur ou leurs fournisseurs de services de toute responsabilité en cas de négligence.
- 2.8.5 Le processus de consentement éclairé devrait être mené par le chercheur ou par un autre membre du personnel du lieu de l'essai clinique délégué par le chercheur, conformément aux exigences réglementaires applicables. Si le participant n'est pas en mesure de donner son consentement lui-même (par exemple dans le cas d'un mineur ou d'un patient dont la capacité de décision est gravement altérée), le représentant légalement acceptable du participant devrait donner son consentement au nom du participant.
- 2.8.6 Avant que le consentement éclairé puisse être obtenu, le chercheur ou le personnel du lieu délégué par le chercheur, conformément au protocole et aux conditions des avis favorables ou approbations du CEE/CEI, devrait donner au participant ou à son représentant légal suffisamment de temps, sauf justification (par exemple en cas d'urgence), et la possibilité de s'informer sur les détails de l'essai et de décider s'il souhaite ou non participer à l'essai. Les questions relatives à l'essai devraient recevoir une réponse satisfaisante pour le participant ou son représentant légal.
- 2.8.7 Avant la participation à l'essai, le formulaire de consentement éclairé devrait être signé et daté par le participant ou par son représentant légal et, le cas échéant, par un témoin impartial et par le chercheur ou le personnel délégué du lieu de l'essai clinique qui a mené la discussion sur le consentement éclairé. En signant le formulaire de consentement, le chercheur ou le personnel délégué du lieu de l'essai clinique atteste que le consentement éclairé a été donné librement par le participant ou son représentant légal et que les informations relatives au consentement ont été expliquées avec exactitude et apparemment comprises par le participant ou son représentant légal. Le processus de consentement éclairé peut comporter une signature physique ou électronique et une date (voir le terme « signature » dans le glossaire).
- 2.8.8 Dans les situations d'urgence, lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir le consentement préalable du participant, le consentement de son représentant légal, s'il est présent, devrait être demandé. Lorsque le consentement préalable du participant n'est pas possible et que son représentant légal n'est pas disponible, l'inscription du participant devrait faire l'objet de mesures décrites dans le protocole ou ailleurs, avec l'approbation ou l'opinion favorable documentée du CEE/CEI, afin de protéger les droits, la sécurité et le bien-être du participant et d'assurer la conformité avec les exigences réglementaires applicables. Le participant ou son représentant légal devrait être informé de l'essai dès que possible et son consentement devrait être sollicité le cas échéant.
- 2.8.9 Si un participant ou son représentant légal est incapable de lire, un témoin impartial devrait être présent (à distance ou en personne) pendant toute la durée de la discussion

sur le consentement éclairé. Après que le formulaire de consentement éclairé et toute autre information ont été lus et expliqués au participant ou à son représentant légal et qu'ils ont consenti oralement à la participation du participant à l'essai et, s'ils sont capables de le faire, ont signé et daté le formulaire de consentement éclairé, le témoin devrait signer et dater le formulaire de consentement. En signant le formulaire de consentement, le témoin atteste que les informations relatives au consentement ont été expliquées avec précision et apparemment comprises par le participant ou son représentant légal et que le consentement éclairé a été donné librement par le participant ou son représentant légal.

2.8.10 La discussion sur le consentement éclairé et les documents de consentement éclairé à fournir aux participants devraient expliquer les points suivants, selon le cas :

- (a) L'objectif de l'essai
- (b) Le fait que l'essai implique une recherche et un résumé des aspects expérimentaux de l'essai;
- (c) Les produits expérimentaux de l'essai et la probabilité d'affectation aléatoire au produit expérimental, le cas échéant;
- (d) Les processus d'essai à suivre, y compris toutes les procédures invasives;
- (e) Ce que l'on attend des participants;
- (f) Les risques ou inconvénients raisonnablement prévisibles pour le participant et, le cas échéant, son partenaire, pour un embryon, un fœtus ou un nourrisson;
- (g) Les bénéfices raisonnablement attendus. Lorsqu'il n'y a pas de bénéfice clinique escompté pour le participant, celui-ci devrait en être informé;
- (h) Les autres procédures ou traitements possibles pour le participant et leurs avantages et risques potentiels importants;
- (i) L'indemnisation ou le traitement dont bénéficie le participant en cas de préjudice lié à l'essai;
- (j) Toute compensation proportionnelle prévue pour le participant en raison de sa participation à l'essai;
- (k) Toute dépense prévue pour le participant en raison de sa participation à l'essai;
- (l) Que la participation du participant à l'essai est volontaire et que le participant peut décider d'arrêter de prendre le produit expérimental ou de se retirer de l'essai à tout moment, sans pénalité ni perte des avantages auxquels le participant a droit par ailleurs;
- (m) Le processus de suivi des participants qui ont cessé de prendre le produit expérimental, se sont retirés de l'essai ou ont été interrompus;

- (n) Le processus par lequel les données du participant seront traitées, y compris en cas de retrait ou d'interruption de la participation, conformément aux exigences réglementaires applicables;
 - (o) En acceptant de participer à l'essai, le participant ou son représentant légal autorise l'accès direct aux documents sources, étant entendu que la confidentialité du dossier médical du participant sera préservée. Cet accès est limité aux fins de l'examen des activités de l'essai, de l'examen ou de la vérification des données et des documents par l'autorité ou les autorités réglementaires et les représentants du promoteur, par exemple, les moniteurs ou les auditeurs et, conformément aux exigences réglementaires applicables, le CEE/CEI;
 - (p) Que les documents identifiant le participant resteront confidentiels et, dans la mesure où les exigences réglementaires applicables le permettent, ne seront pas mis à la disposition du public. Si les résultats de l'essai sont publiés, l'identité du participant restera confidentielle. L'essai peut être enregistré dans des bases de données accessibles au public et reconnues, conformément aux exigences réglementaires applicables;
 - (q) Que le participant ou son représentant légal sera informé en temps utile de toute information disponible susceptible d'influer sur la volonté du participant de poursuivre sa participation à l'essai;
 - (r) Les personnes à contacter pour obtenir de plus amples informations sur l'essai et les droits du participant à l'essai, ainsi que la personne à contacter en cas de suspicion de préjudice lié à l'essai;
 - (s) Les circonstances prévisibles ou les raisons pour lesquelles il peut être mis fin à la participation du participant à l'essai;
 - (t) La durée prévue de la participation du participant à l'essai;
 - (u) Le nombre approximatif de participants à l'essai;
 - (v) Que les résultats de l'essai et les informations sur le traitement actuel du participant, le cas échéant, seront mis à sa disposition s'il le souhaite, lorsque ces informations sont disponibles auprès du promoteur.
- 2.8.11 Avant de participer, le participant ou son représentant légal devrait recevoir une copie (papier ou électronique) du formulaire de consentement éclairé signé et daté et de tout autre document de consentement éclairé fourni, conformément aux exigences réglementaires applicables. Pendant la participation à l'essai, le participant ou son représentant légal devrait recevoir une copie des mises à jour du formulaire de consentement et de tout autre document de consentement éclairé mis à jour.
- 2.8.12 Lorsqu'un mineur devrait être inclus en tant que participant, des informations sur l'assentiment en fonction de l'âge devraient être fournies au mineur et discutées avec lui dans le cadre du processus de consentement, et l'assentiment du mineur à participer

à l'essai devrait être obtenu le cas échéant. Un processus de consentement devrait être envisagé si, au cours de l'essai, le mineur atteint l'âge du consentement légal, conformément aux exigences réglementaires applicables.

- 2.8.13 Lorsqu'un essai clinique inclut des participants qui ne peuvent participer à l'essai qu'avec le consentement de leur représentant légal, les participants devraient être informés de l'essai d'une manière qui facilite leur compréhension et, s'ils en sont capables, ils devraient signer et dater le formulaire de consentement éclairé ou le formulaire d'assentiment, selon le cas.

2.9 Fin de la participation à un essai clinique

- 2.9.1 Lorsqu'un participant décide d'arrêter le traitement avec le produit expérimental ou de se retirer d'un essai, qu'il est exclu de l'essai ou qu'il atteint la fin habituelle de l'essai, le chercheur devrait suivre le protocole ou d'autres documents liés au protocole. Pour les participants qui n'ont pas atteint la fin de l'essai, il peut s'agir d'instructions visant à éviter la perte de données déjà collectées, conformément aux exigences réglementaires applicables, afin de garantir la fiabilité des résultats de l'essai. En général, la perte de données déjà collectées peut fausser les résultats et conduire, par exemple, à des conclusions inexactes concernant le profil d'innocuité du produit expérimental.
- 2.9.2 Bien qu'un participant ne soit pas obligé de donner les raisons de son retrait prématuré d'un essai, le chercheur devrait faire un effort raisonnable pour connaître ces raisons, tout en respectant pleinement les droits du participant. Le chercheur devrait déterminer si une discussion avec le participant ou son représentant légal est appropriée. Cette discussion devrait se concentrer sur les raisons du retrait pour déterminer s'il existe des moyens de répondre aux préoccupations afin que le participant puisse reconsidérer son retrait sans influencer indûment sa décision. Le chercheur ou le personnel délégué du lieu de l'essai clinique devrait envisager d'expliquer au participant l'intérêt de poursuivre sa participation afin de minimiser le retrait des participants à l'essai. Dans ce processus, le chercheur devrait s'assurer qu'il n'interfère pas avec la décision du participant de refuser ou de retirer sa participation à tout moment.
- 2.9.3 Le cas échéant, le chercheur devrait informer le participant des résultats de l'essai et du traitement reçu lorsque cette information est disponible auprès du promoteur après la levée de l'insu, en tenant compte de la préférence du participant d'être informé.

2.10 Gestion des produits expérimentaux

- 2.10.1 La responsabilité de la gestion des produits expérimentaux, y compris la responsabilité, la manipulation, la dispensation, l'administration et le retour, incombe au chercheur ou à l'établissement. Le promoteur peut faciliter certains aspects de la gestion du produit expérimental (par exemple, en fournissant des formulaires et des solutions techniques, telles que des systèmes informatisés, et en organisant la distribution du produit expérimental aux participants à l'essai).
- 2.10.2 Lorsque le chercheur ou l'établissement délègue ses activités de gestion des produits expérimentaux en tout ou en partie à un pharmacien ou à une autre personne

conformément aux exigences réglementaires locales, la personne déléguée devrait être sous la surveillance du chercheur ou de l'établissement.

- 2.10.3 Lorsque le chercheur a délégué des activités liées à la gestion du produit expérimental ou que certains aspects de ces activités ont été facilités par le promoteur, le niveau de surveillance du chercheur dépendra d'un certain nombre de facteurs, notamment les caractéristiques du produit expérimental, la voie et la complexité de l'administration, le niveau des connaissances existantes sur la sécurité du produit expérimental et le statut de commercialisation.
- 2.10.4 Le chercheur, l'établissement, un pharmacien ou toute autre personne compétente devrait tenir un registre de la livraison du produit, de l'inventaire, de l'utilisation par chaque participant (y compris la documentation attestant que les participants ont reçu les doses spécifiées par le protocole) et du retour au promoteur, ainsi que de la destruction ou de l'élimination des produits inutilisés. Ces registres devraient comprendre les dates, les quantités, les numéros de lot/série, les dates de péremption (le cas échéant) et les numéros de code uniques attribués aux produits expérimentaux et aux participants à l'essai. Pour les médicaments autorisés, d'autres approches que celles mentionnées ci-dessus peuvent être envisagées, conformément aux exigences réglementaires locales.
- 2.10.5 Les produits expérimentaux devraient être stockés comme spécifié par le promoteur et conformément aux exigences réglementaires applicables.
- 2.10.6 Le chercheur devrait s'assurer que les produits expérimentaux sont utilisés uniquement conformément au protocole approuvé.
- 2.10.7 Le cas échéant, le chercheur ou une personne désignée par le chercheur ou l'établissement devrait expliquer à chaque participant comment utiliser correctement les produits expérimentaux et vérifier, à des intervalles appropriés pour l'essai, que chaque participant suit correctement les instructions.
- 2.10.8 Le produit expérimental peut être expédié au lieu de résidence du participant ou fourni ou distribué dans un lieu plus proche du participant (par exemple, dans une pharmacie locale ou un centre de soins de santé local). Le produit expérimental peut être administré sur le lieu de résidence du participant par le personnel du lieu du chercheur, le participant lui-même, un soignant ou un professionnel de la santé.
- 2.10.9 La gestion des produits expérimentaux devrait être organisée et menée conformément aux exigences réglementaires applicables, et des garanties devraient être mises en place pour assurer l'intégrité du produit, son utilisation conformément au protocole et la sécurité des participants.

2.11 Processus de randomisation et levée de l'insu

Le chercheur devrait suivre les processus de randomisation de l'essai, le cas échéant, et, dans le cas d'un essai en insu, devrait s'assurer que le code de randomisation du traitement n'est rompu que conformément au protocole. En cas d'urgence, pour protéger la sécurité des participants, le chercheur devrait être prêt et capable, dès le début de l'essai, de procéder à la levée de l'insu sans retard ni entrave excessifs. Le chercheur devrait rapidement documenter et

expliquer au promoteur toute levée prématurée de l'insu (par exemple, levée accidentelle de l'insu, levée d'urgence pour protéger le participant à l'essai, levée de l'insu en raison d'une réaction indésirable grave) du ou des produits expérimentaux.

2.12 Documents

- 2.12.1 Lors de la production, de l'enregistrement et de la communication des données de l'essai, le chercheur devrait veiller à l'intégrité des données dont il est responsable, quel que soit le support utilisé.
- 2.12.2 Le chercheur ou l'établissement devrait tenir des registres adéquats qui contiennent des observations pertinentes sur chacun des participants à l'essai dont il a la charge. Les documents sources devraient être attribuables, lisibles, contemporains, originaux, exacts et complets. Les modifications apportées aux documents sources devraient être traçables, ne devraient pas masquer l'entrée originale et devraient être expliquées si nécessaire (par le biais d'une piste de vérification). Le chercheur devrait définir ce qui est considéré comme un ou des documents sources, les méthodes de saisie des données et leur emplacement avant le début de l'essai, et mettre à jour cette définition si nécessaire. Les étapes de transcription inutiles entre le document source et l'outil d'acquisition des données devraient être évitées.
- 2.12.3 Le chercheur devrait se voir fournir un accès en temps opportun aux données par le promoteur (voir section 3.16.1[k]) et être responsable de l'examen en temps utile des données, y compris des données pertinentes provenant de sources externes qui peuvent avoir un impact, par exemple, sur l'admissibilité, le traitement ou la sécurité des participants (par exemple, les données de laboratoire central, les données d'imagerie lues de manière centralisée, les dossiers d'autres établissements et, le cas échéant, les données électroniques sur les résultats rapportés par les patients [ePRO]). Le protocole peut prévoir des exceptions pour l'accès, par exemple pour protéger l'insu.
- 2.12.4 Le chercheur devrait s'assurer que les outils d'acquisition de données et les autres systèmes déployés par le promoteur sont utilisés conformément au protocole ou aux instructions relatives à l'essai.
- 2.12.5 Le chercheur devrait s'assurer de l'exactitude, de l'exhaustivité, de la lisibilité et de l'actualité des données communiquées au promoteur dans les outils d'acquisition de données remplis par le personnel du lieu du chercheur (par exemple, le formulaire de rapport de cas [FRC]) et dans tout autre rapport requis (par exemple, les rapports d'ITG). Le chercheur devrait examiner et approuver les données rapportées à des étapes importantes convenues avec le promoteur (par exemple, analyse intermédiaire) (voir section 3.16.1[o]).
- 2.12.6 Les données communiquées au promoteur devraient être cohérentes avec les documents sources ou les divergences devraient être expliquées. Les modifications ou corrections apportées aux données déclarées devraient pouvoir être traçables, expliquées (si nécessaire) et ne devraient pas masquer l'entrée initiale.
- 2.12.7 Le chercheur ou l'établissement devrait mettre en œuvre des mesures appropriées pour protéger la vie privée et la confidentialité des renseignements personnels des

participants à l'essai, conformément aux exigences réglementaires applicables en matière de protection des données personnelles.

- 2.12.8 Les données communiquées au promoteur devraient être identifiées par un code de participant sans ambiguïté permettant de retrouver l'identité du participant par le chercheur ou l'établissement.
- 2.12.9 En ce qui concerne les systèmes mis en place par le chercheur ou l'établissement pour gérer et conserver les données et informations relatives à l'essai, le chercheur ou l'établissement devrait veiller à ce que ces données soient protégées contre tout accès, divulgation, diffusion ou modification non autorisés, ainsi que contre toute destruction inappropriée ou perte accidentelle.
- 2.12.10 Lorsqu'il utilise des systèmes informatisés dans le cadre d'un essai clinique, le chercheur ou l'établissement devrait prendre les mesures suivantes :
 - (a) Pour les systèmes déployés par le chercheur ou l'établissement, veiller à ce que les personnes appropriées disposent d'un accès sécurisé et attribuable;
 - (b) Pour les systèmes déployés par le promoteur, informer le promoteur lorsque les autorisations d'accès devraient être modifiées ou retirées à une personne;
 - (c) Pour les systèmes déployés par le chercheur ou l'établissement spécifiquement aux fins des essais cliniques, veiller à ce que les exigences relatives aux systèmes informatisés énoncées à la section 4 soient prises en compte de manière proportionnée aux risques encourus par les participants et à l'importance des données;
 - (d) Lorsque du matériel d'acquisition des données est fourni aux participants à l'essai par le chercheur, veiller à ce que les données puissent être traçables et à ce que les participants reçoivent une formation appropriée;
 - (e) Veiller à ce que les incidents liés à l'utilisation et au fonctionnement des systèmes informatisés qui, de l'avis du chercheur ou l'établissement, peuvent avoir un impact significatif ou persistant sur les données de l'essai ou sur la sécurité du système, soient signalés au promoteur et, le cas échéant, au CEÉ/CEI.
- 2.12.11 Le chercheur ou l'établissement devrait conserver les documents de l'essai comme indiqué à l'annexe C et comme l'exigent les dispositions réglementaires applicables. Le chercheur ou l'établissement devrait avoir le contrôle de tous les documents essentiels qu'il a générés avant et pendant la conduite de l'essai.
- 2.12.12 Le chercheur ou l'établissement devrait conserver les documents essentiels pendant la période de conservation requise conformément aux exigences réglementaires applicables ou jusqu'à ce que le promoteur informe le chercheur ou l'établissement que ceux-ci ne sont plus nécessaires, selon la période la plus longue. Le chercheur ou l'établissement devrait prendre des mesures pour garantir la disponibilité, l'accessibilité et la lisibilité de ces documents et pour empêcher l'accès non autorisé et la destruction accidentelle ou prématurée de ceux-ci (voir l'annexe C).

- 2.12.13 Le chercheur ou l'établissement devrait tenir le promoteur informé du nom de la personne responsable de la conservation des documents essentiels pendant la période de conservation (par exemple lorsque le lieu du chercheur ferme ou qu'un chercheur quitte le lieu).
- 2.12.14 À la demande du moniteur, de l'auditeur, du CEÉ/CEI ou de l'autorité réglementaire, le chercheur ou l'établissement devrait permettre l'accès direct à tous les documents relatifs à l'essai qui lui sont demandés.

2.13 Rapports

À la fin de l'essai, le chercheur devrait, le cas échéant, informer l'établissement. Le chercheur ou l'établissement devrait fournir au CEÉ/CEI un résumé des résultats de l'essai et, le cas échéant, aux autorités réglementaires les rapports requis.

3. PROMOTEUR

La responsabilité du promoteur implique la mise en œuvre d'approches proportionnelles aux risques pour garantir les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'essai et la fiabilité des résultats de l'essai tout au long du cycle de vie de l'essai clinique.

3.1 Conception de l'essai

- 3.1.1 Lors de la planification des essais, le promoteur devrait s'assurer qu'il existe suffisamment de données sur l'innocuité et l'efficacité (provenant par exemple d'études non cliniques et/ou d'essais cliniques ou de sources du monde réel) pour justifier l'exposition humaine par la voie d'administration, aux doses, pendant la durée et dans la population d'essai à étudier.
- 3.1.2 Les promoteurs devraient intégrer la qualité dans la conception de l'essai clinique en identifiant les facteurs essentiels à la qualité de l'essai et en gérant les risques liés à ces facteurs.
- 3.1.3 Les promoteurs devraient prendre en compte les contributions d'un large éventail de parties intéressées, par exemple les professionnels de la santé et les patients, pour étayer le plan de développement et les protocoles d'essai clinique décrits dans l'ICH E8(R1) et lors de l'élaboration des documents de consentement éclairé et de toute autre information destinée aux participants.
- 3.1.4 Le promoteur devrait s'assurer que tous les aspects de l'essai sont réalisables sur le plan opérationnel et éviter toute complexité, processus et collecte de données inutiles. Les protocoles, les outils d'acquisition de données et les autres documents opérationnels devraient être adaptés à l'objectif visé, clairs, concis et cohérents. Le promoteur ne devrait pas faire peser de fardeaux inutiles sur les participants et les chercheurs.

3.2 Ressources

Le promoteur devrait s'assurer que des ressources suffisantes sont disponibles pour mener l'essai de manière appropriée.

3.3 Répartition des activités

Avant d'entamer les activités liées à l'essai clinique, le promoteur devrait déterminer les rôles et répartir les activités liées à l'essai en conséquence.

3.4 Qualification et formation

Le promoteur devrait faire appel à des personnes dûment qualifiées pour les activités auxquelles elles sont affectées (par exemple, biostatisticiens, pharmacologues cliniques, médecins, scientifiques et gestionnaires de données, auditeurs et moniteurs) tout au long du processus d'essai.

3.4.1 Expertise médicale

Le promoteur devrait disposer d'un personnel médical facilement accessible, capable de donner des conseils sur des questions ou des problèmes médicaux spécifiques liés à l'essai.

3.5 Financement

Les aspects financiers de l'essai devraient être consignés dans une entente entre le promoteur et le chercheur ou l'établissement.

3.6 Ententes

3.6.1 Les ententes conclues par le promoteur avec le chercheur ou l'établissement, les fournisseurs de services et toute autre partie (par exemple, comité indépendant de surveillance des données [CISD], comité d'adjudication) impliquée dans l'essai clinique devraient être documentés avant le début des activités.

3.6.2 Les ententes devraient être mises à jour si nécessaire pour refléter les changements significatifs dans les activités transférées.

3.6.3 Le promoteur devrait obtenir les accords du chercheur ou de l'établissement et, le cas échéant, du fournisseur de services :

- (a) pour mener l'essai conformément au protocole approuvé et dans le respect des BPC et des exigences réglementaires applicables;
- (b) pour respecter les processus d'enregistrement et de communication des données;
- (c) pour conserver les documents essentiels pendant la période de conservation requise conformément aux exigences réglementaires applicables ou jusqu'à ce que le promoteur informe le chercheur ou l'établissement ou, le cas échéant, le fournisseur de services que ces documents ne sont plus nécessaires, la période la plus longue étant retenue;

- (d) pour permettre la surveillance et la vérification par les promoteurs, les inspections par les autorités réglementaires (nationale et étrangères) et, conformément aux exigences réglementaires applicables, l'examen par le CEE/CEI, y compris l'accès direct aux dossiers et aux installations des documents sources, y compris celles des fournisseurs de services.
- 3.6.4 Toute activité du promoteur liée à l'essai qui est transférée à un fournisseur de services et prise en charge par celui-ci devrait être consignée dans une entente. Les activités du promoteur liées à l'essai qui ne sont pas spécifiquement transférées à un fournisseur de services et prises en charge par ce dernier sont conservées par le promoteur.
 - 3.6.5 Le promoteur devrait fournir au chercheur des informations sur tout fournisseur de services désigné par le promoteur pour entreprendre des activités sous la responsabilité du chercheur. La responsabilité de ces activités incombe au chercheur (voir section 2.3.1).
 - 3.6.6 Un promoteur peut transférer toutes ou une partie de ses activités liées à l'essai à un fournisseur de services conformément aux exigences réglementaires applicables. Toutefois, la responsabilité finale du promoteur pour les activités liées à l'essai, y compris la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants et la fiabilité des données de l'essai, incombe au promoteur. Tout fournisseur de services utilisé pour réaliser des activités d'essai clinique devrait mettre en œuvre une gestion appropriée de la qualité et signaler au promoteur les incidents susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité des participants à l'essai ou sur les résultats de l'essai.
 - 3.6.7 Le promoteur est responsable de l'évaluation de l'adéquation et de la sélection du fournisseur de services afin de s'assurer qu'il est en mesure de mener à bien les activités qui lui sont confiées. Le promoteur devrait fournir aux fournisseurs de services le protocole, le cas échéant, ainsi que tout autre document nécessaire à l'exercice de leurs activités.
 - 3.6.8 Le promoteur devrait avoir accès aux informations pertinentes (par exemple, les procédures opérationnelles normalisées et les indicateurs de rendement) pour la sélection et la supervision des fournisseurs de services.
 - 3.6.9 Le promoteur devrait assurer une surveillance appropriée des activités importantes liées à l'essai qui sont confiées à des fournisseurs de services, y compris les activités sous-traitées par le fournisseur de services.
 - 3.6.10 Les activités liées à l'essai réalisées par les fournisseurs de services devraient être menées conformément aux exigences pertinentes des BPC, qui peuvent être satisfaites par les processus de gestion de la qualité existants d'un fournisseur de services qui n'ont pas été conçus spécifiquement pour être conformes aux BPC, mais qui sont adaptés à l'objectif visé dans le contexte de l'essai.
 - 3.6.11 Un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs lorsque les exigences réglementaires applicables le permettent. Dans les essais menés par plus d'un promoteur, les promoteurs devraient avoir conclu une entente documentée qui définit

leurs responsabilités respectives, conformément aux exigences réglementaires ou aux pratiques locales. Lorsque l'entente documentée ne précise pas à quel promoteur une responsabilité donnée est attribuée, cette responsabilité incombe à tous les promoteurs.

3.7 Sélection des chercheurs

- 3.7.1 Le promoteur est responsable de la sélection des chercheurs ou des établissements. Chaque chercheur devrait être qualifié par son éducation, sa formation et son expérience et devrait démontrer qu'il dispose des ressources et des installations adéquates pour mener à bien l'essai. Si un comité de coordination ou un ou plusieurs chercheurs coordinateurs devraient être utilisés dans le cadre d'essais multicentriques, leur organisation ou leur sélection relèvent de la responsabilité du promoteur, et leurs rôles et responsabilités devraient être consignés par écrit avant qu'ils ne participent à l'essai.
- 3.7.2 Le promoteur devrait fournir aux chercheurs ou établissements potentiels le protocole et une brochure du chercheur à jour, et lui laisser suffisamment de temps pour examiner le protocole et les informations fournies.

3.8 Communication avec le CEE/CEI et les autorités réglementaires

3.8.1 Notification et présentation aux autorités réglementaires

Conformément aux exigences réglementaires applicables, le promoteur (ou le promoteur et le chercheur) devrait, avant d'entamer l'essai clinique, soumettre toute demande requise aux autorités réglementaires compétentes pour examen, acceptation ou autorisation d'entamer l'essai. Toute notification ou soumission devrait être datée et contenir suffisamment d'informations pour identifier le protocole.

3.8.2 Confirmation de l'examen par le CEE/CEI

- (a) Lorsqu'il est fait référence à une soumission au CEE/CEI, celle-ci peut être effectuée par le chercheur, l'établissement ou le promoteur conformément aux exigences réglementaires applicables (voir section 1.1).
- (b) Le promoteur devrait s'assurer que les éléments suivants ont été obtenus :
 - (i) Le nom et l'adresse du CEE/CEI concerné ainsi que :
 - (aa) une déclaration selon laquelle il est organisé et fonctionne conformément aux BPC et aux exigences réglementaires applicables;
 - (bb) l'approbation ou l'opinion favorable du CEE/CEI, initiale et ultérieure, documentée, ainsi que toute résiliation ou suspension de l'approbation/opinion favorable.

3.9 Supervision

- 3.9.1 Le promoteur devrait veiller à ce que la conception et la conduite de l'essai, les processus mis en œuvre et les informations et données produites soient d'une qualité suffisante pour garantir la fiabilité des résultats de l'essai, la sécurité des participants à l'essai et une prise de décision appropriée.
- 3.9.2 Le promoteur devrait veiller à ce que les processus de l'essai soient menés conformément au protocole de l'essai et aux documents connexes, ainsi qu'aux exigences réglementaires et aux normes éthiques applicables.
- 3.9.3 Le promoteur devrait déterminer les critères nécessaires, propres à l'essai, pour classer les déviations au protocole comme importantes. Les déviations importantes au protocole sont un sous-ensemble de déviations au protocole qui peuvent avoir une incidence significative sur l'exhaustivité, l'exactitude ou la fiabilité des données de l'essai ou qui peuvent avoir une incidence significative sur les droits, la sécurité ou le bien-être d'un participant.
- 3.9.4 Les décisions relatives à l'essai devraient être évaluées de manière appropriée quant à leur impact sur les droits, la sécurité et le bien-être des participants, ainsi que sur la fiabilité des résultats de l'essai. Les risques liés à ces décisions devraient être gérés de manière appropriée tout au long de la planification, de la conduite et de l'institution du rapport de l'essai.
- 3.9.5 L'éventail et l'étendue des mesures de surveillance devraient être adaptés à l'objectif visé et à la complexité de l'essai ainsi qu'aux risques qui y sont associés. La sélection et la surveillance des chercheurs et des fournisseurs de services sont des éléments fondamentaux du processus de contrôle. La surveillance exercée par le promoteur comprend les processus d'assurance et de contrôle de la qualité relatifs aux activités des chercheurs et des fournisseurs de services liées à l'essai.
- 3.9.6 Le promoteur devrait veiller à ce que les problèmes soient signalés et suivis de manière appropriée et en temps voulu afin de permettre la mise en œuvre d'actions appropriées en temps opportun.
- 3.9.7 Le promoteur peut envisager de mettre en place un CISD pour évaluer à intervalles réguliers les progrès d'un essai clinique, y compris les données relatives à l'innocuité et les critères d'efficacité, et pour recommander au promoteur de poursuivre, de modifier ou d'interrompre l'essai.
- 3.9.8 Le cas échéant, les promoteurs peuvent également mettre en place un comité d'évaluation et d'adjudication des critères d'évaluation dans certains essais afin d'examiner les critères d'évaluation rapportés par les chercheurs et de déterminer s'ils répondent aux critères spécifiés dans le protocole. Pour minimiser les biais, ces comités devraient généralement être en insu par rapport aux traitements assignés lorsqu'ils effectuent leurs évaluations, que l'essai lui-même soit mené en insu ou non.
- 3.9.9 Les comités créés à des fins susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité des participants ou la fiabilité des résultats de l'essai devraient comprendre des membres possédant l'expertise nécessaire et dont les conflits d'intérêts sont gérés, disposer de processus de fonctionnement écrits (par exemple, des chartes) et documenter leurs décisions.

3.10 Gestion de la qualité

Le promoteur devrait mettre en place un système approprié pour gérer la qualité à toutes les étapes du processus d'essai. La gestion de la qualité comprend la conception et la mise en œuvre de protocoles d'essais cliniques efficaces, y compris des outils et des processus pour la conduite des essais (notamment pour la collecte et la gestion des données), afin de garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants, ainsi que la fiabilité des résultats des essais. Le promoteur devrait adopter une approche proportionnée et fondée sur le risque en matière de gestion de la qualité, ce qui implique d'intégrer la qualité dans la conception de l'essai clinique (c'est-à-dire la qualité par la conception) et d'identifier les facteurs susceptibles d'avoir un impact significatif sur les droits, la sécurité et le bien-être des participants ainsi que sur la fiabilité des résultats (c'est-à-dire les facteurs essentiels à la qualité tels que décrits dans l'ICH E8[R1]). Le promoteur devrait décrire l'approche de gestion de la qualité mise en œuvre dans l'essai dans le rapport d'essai clinique (voir ICH E3, Structure et contenu des rapports d'étude clinique).

3.10.1 Gestion des risques

Une approche proportionnée de l'identification et de la gestion des risques est décrite ci-dessous :

3.10.1.1 Identification des risques

Le promoteur devrait identifier les risques susceptibles d'avoir un impact significatif sur les facteurs essentiels à la qualité avant le début de l'essai et tout au long de son déroulement. Les risques devraient être pris en compte dans l'ensemble des processus et des systèmes, y compris les systèmes informatisés, utilisés dans l'essai clinique (par exemple, la conception de l'essai, la sélection des participants, le processus de consentement éclairé, la randomisation, l'insu, l'administration du produit expérimental, le traitement des données et les activités des fournisseurs de services).

3.10.1.2 Évaluation des risques

Le promoteur devrait évaluer les risques identifiés et les contrôles existants pour atténuer les risques en tenant compte des éléments suivants :

- (a) Probabilité qu'un préjudice ou un danger survienne;
- (b) La mesure dans laquelle ce préjudice ou ce danger serait détectable;
- (c) L'impact de ces préjudices ou dangers sur la protection des participants à l'essai et sur la fiabilité des résultats de l'essai.

3.10.1.3 Contrôle des risques

Le contrôle des risques devrait être proportionnel à l'importance du risque pour les droits, la sécurité et le bien-être des participants, ainsi que pour la fiabilité des résultats de l'essai. Les activités d'atténuation des risques peuvent être intégrées, par exemple,

dans la conception et la mise en œuvre des protocoles, les plans de surveillance, les accords entre les parties définissant les rôles et les responsabilités, et la formation.

Le cas échéant, le promoteur devrait fixer des fourchettes acceptables préétablies (par exemple, des seuils de tolérance de la qualité au niveau de l'essai) pour soutenir le contrôle des risques liés aux facteurs essentiels à la qualité. Ces fourchettes préétablies reflètent les limites qui, lorsqu'elles sont dépassées, peuvent avoir une incidence sur la sécurité des participants ou la fiabilité des résultats de l'essai. Lorsqu'un écart au-delà de ces fourchettes est détecté, une évaluation devrait être effectuée pour déterminer s'il existe un éventuel problème systémique et si une action est nécessaire.

3.10.1.4 Communication des risques

Le promoteur devrait documenter et communiquer les risques identifiés et les activités d'atténuation, le cas échéant, aux personnes qui participent à la prise de mesures ou qui sont concernées par ces activités. La communication facilite également l'examen des risques et l'amélioration continue au cours de la conduite des essais cliniques.

3.10.1.5 Examen des risques

Le promoteur devrait réexaminer périodiquement les mesures de contrôle des risques pour vérifier si les activités de gestion de la qualité mises en œuvre restent efficaces et pertinentes, compte tenu des nouvelles connaissances et expériences. Des mesures supplémentaires de contrôle des risques peuvent être mises en œuvre si nécessaire.

3.10.1.6 Signalement des risques

Le promoteur devrait résumer et signaler les problèmes de qualité importants (y compris les cas où les fourchettes acceptables sont dépassées, comme indiqué à la section 3.10.1.3) et les mesures correctives prises, et les consigner dans le rapport d'essai clinique (voir ICH E3).

3.11 Assurance et contrôle de la qualité

Le promoteur est responsable de l'établissement, de la mise en œuvre et du maintien de processus appropriés d'assurance et de contrôle de la qualité, ainsi que de processus documentés, afin de garantir que les essais sont menés et que les données sont produites, enregistrées et communiquées conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables.

3.11.1 Assurance qualité

L'assurance qualité devrait être appliquée tout au long de l'essai clinique et comprend la mise en œuvre de stratégies fondées sur le risque pour identifier les causes potentielles ou réelles de non-conformité grave avec le protocole, les BPC ou les exigences réglementaires applicables, afin de permettre la mise en œuvre d'actions correctives et préventives.

3.11.2 *Audit*

Lorsqu'ils sont réalisés, les audits devraient être proportionnés aux risques associés à la conduite de l'essai (voir section 3.10.1.1).

L'audit par le promoteur, qui est indépendant et distinct des fonctions de surveillance ou de contrôle de la qualité, a pour but d'évaluer si les processus mis en place pour gérer et mener l'essai sont appropriés pour garantir la conformité avec le protocole, les BPC et les exigences réglementaires applicables.

3.11.2.1 *Sélection et qualification des auditeurs*

- (a) Le promoteur devrait nommer des personnes indépendantes de l'essai clinique ou des processus faisant l'objet de l'audit.
- (b) Le promoteur devrait s'assurer que les auditeurs sont qualifiés, de par leur formation et leur expérience, pour mener à bien les audits.

3.11.2.2 *Processus d'audit*

- (a) Le promoteur devrait s'assurer que l'audit des essais et processus cliniques est réalisée conformément à ses processus documentés sur les éléments à vérifier, les modalités de l'audit (c'est-à-dire sur place ou à distance), la fréquence des audits ainsi que la forme et le contenu des rapports d'audit.
- (b) Le plan, le programme et les processus d'audit de l'essai du promoteur devraient être guidés, par exemple, par l'importance de l'essai pour les soumissions aux autorités réglementaires, le nombre de participants à l'essai, le type et la complexité de l'essai, le niveau de risque pour les participants à l'essai et tout problème identifié.
- (c) Les observations et les conclusions des auditeurs devraient être documentées.
- (d) Afin de préserver l'indépendance et la valeur de la fonction d'audit, les autorités réglementaires ne devraient pas demander systématiquement les rapports d'audit. Les autorités réglementaires peuvent demander l'accès à un rapport d'audit au cas par cas (c'est-à-dire lorsqu'il existe des preuves ou des soupçons de non-respect grave des BPC ou dans le cadre d'une processus judiciaire).
- (e) Lorsqu'exigé par la réglementation applicable, le promoteur doit fournir un certificat d'audit.

3.11.3 *Contrôle de la qualité*

Le contrôle de la qualité devrait être appliqué selon une approche fondée sur les risques à chaque étape du traitement des données afin de garantir que les données sont fiables et ont été traitées correctement. Dans le cadre des essais cliniques, les processus de surveillance et de gestion des données sont les principales activités de contrôle de la qualité. Le cas échéant, les activités de contrôle de la qualité peuvent

également être appliquées à des installations situées en dehors des lieux des chercheurs (par exemple, des installations centrales de lecture d'images).

3.11.4 *Surveillance (« monitoring »)*

L'objectif de la surveillance est de garantir les droits, la sécurité et le bien-être des participants, ainsi que la fiabilité des résultats de l'essai au fur et à mesure de son déroulement. La surveillance est l'une des principales activités de contrôle de la qualité.

Il comprend un large éventail d'activités, notamment la communication avec les lieux des chercheurs, la vérification des qualifications du chercheur et du personnel du lieu et des ressources du lieu, la formation et l'examen des documents et informations relatifs à l'essai en utilisant une série d'approches, notamment l'examen des données de base, la vérification des données de base, l'analyse des données et les visites des installations des établissements menant des activités liées à l'essai. Certaines de ces activités de surveillance (par exemple la surveillance centralisée) peuvent être menées à l'aide de différentes méthodes et par des personnes ayant des rôles différents (par exemple un scientifique des données). Toutefois, la surveillance devrait être effectuée par des personnes qui ne participent pas à la conduite clinique de l'essai sur le lieu faisant l'objet de la surveillance. L'approche de la surveillance devrait prendre en compte les activités et les services concernés, y compris les structures décentralisées, et être incluse dans le plan de surveillance. Les moniteurs et les autres membres du personnel de l'essai devraient respecter les exigences en matière de protection et de confidentialité des données conformément aux exigences réglementaires applicables, à la politique de l'établissement et aux normes établies en matière de sécurité des données.

La surveillance peut comprendre une surveillance sur les lieux (effectuée sur place ou à distance) et une surveillance centralisée, en fonction de la stratégie de surveillance et de la conception de l'essai clinique.

Le promoteur devrait déterminer l'étendue et la nature de la surveillance en fonction des risques définis. Des facteurs tels que l'objectif, le but, la conception, la complexité, l'insu, le nombre de participants à l'essai, le produit expérimental, les connaissances actuelles sur le profil d'innocuité et les critères d'évaluation de l'essai devraient être pris en compte.

3.11.4.1 *Surveillance du lieu du chercheur*

- (a) La surveillance peut être effectuée en relation avec les activités de l'essai clinique sur les lieux des chercheurs (y compris leurs pharmacies et leurs laboratoires locaux, le cas échéant). La fréquence des activités de surveillance devrait également être déterminée en fonction des risques définis. Les activités de surveillance et leur fréquence devraient être modifiées en fonction des connaissances acquises.
- (b) Cette activité de surveillance peut être effectuée sur place ou à distance en fonction de la nature de l'activité et de ses objectifs.

- (c) La surveillance peut comprendre un accès direct, à distance et sécurisé, en lecture seule, aux documents sources, à d'autres outils d'acquisition de données et aux systèmes de conservation des documents essentiels.

3.11.4.2 Surveillance centralisée

- (a) La surveillance centralisée est une évaluation des données accumulées, effectuée en temps utile par les personnes qualifiées et formées du promoteur (par exemple, le moniteur médical, le scientifique des données ou le gestionnaire des données, le biostatisticien).
- (b) Les processus de surveillance centralisée fournissent des capacités de surveillance supplémentaires qui peuvent compléter et réduire l'étendue ou la fréquence du surveillance d'un lieu ou être utilisées seuls. L'utilisation de l'analyse centralisée des données peut aider à identifier les problèmes systémiques ou spécifiques à un lieu, y compris la non-conformité aux protocoles et les données potentiellement peu fiables.
- (c) La surveillance centralisée peut faciliter la sélection des lieux ou des processus pour une surveillance ciblée des lieux.

3.11.4.3 Plan de surveillance

Le promoteur devrait élaborer un plan de surveillance adapté aux risques potentiels identifiés en matière de sécurité, aux risques pour la qualité des données ou aux autres risques pour la fiabilité des résultats de l'essai. Une attention particulière devrait être accordée aux processus relatifs à la sécurité des participants et aux résultats des critères d'évaluation de l'essai. Le plan devrait décrire la stratégie de surveillance, les activités de surveillance de toutes les parties concernées, les différentes méthodes et outils de surveillance à utiliser et la justification de leur utilisation. La stratégie de surveillance devrait garantir un contrôle approprié de la conduite de l'essai et tenir compte des capacités du lieu de l'essai clinique et du fardeau potentiel. Le plan devrait se concentrer sur les aspects essentiels à la qualité. Le plan de surveillance devrait faire référence aux politiques et processus applicables du promoteur.

Le surveillance des données et des processus importants (par exemple, ceux liés aux critères d'évaluation primaires et aux principaux critères d'évaluation secondaires, ainsi que les processus destinés à garantir la sécurité des participants) réalisés en dehors du lieu du chercheur (par exemple, installations centrales de lecture d'images, laboratoires centraux) devrait être abordé dans le plan de surveillance.

3.11.4.4 Processus de surveillance

Les personnes chargées de la surveillance devraient suivre le plan de surveillance du promoteur et les processus de surveillance applicables.

3.11.4.5 Activités de surveillance

Le surveillance, conformément aux exigences et au plan de surveillance du promoteur, devrait généralement comprendre les activités suivantes tout au long du cycle de vie de l'essai clinique, le cas échéant.

3.11.4.5.1 *Communication avec les parties menant l'essai*

- (a) Établir et maintenir une ligne de communication entre le promoteur et le chercheur et les autres parties et personnes impliquées dans la conduite de l'essai (par exemple les activités centralisées). En général, chaque lieu de l'essai clinique devrait avoir un moniteur désigné comme point de contact.
- (b) Informer le chercheur ou les autres parties et personnes participant à la conduite de l'essai des déviations pertinentes au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables et, le cas échéant, prendre les mesures appropriées pour éviter que les déviations constatées ne se reproduisent. Les déviations importantes devraient être mises en évidence et faire l'objet de mesures correctives, le cas échéant.
- (c) Informer le chercheur ou les autres parties et personnes participant à la conduite de l'essai des erreurs de saisie ou des omissions dans les documents sources ou les outils d'acquisition des données et veiller à ce que les corrections, ajouts ou suppressions soient effectués comme il convient, datés et expliqués (si nécessaire) et à ce que l'approbation de la modification soit correctement documentée.
- (d) Les mesures prises en rapport avec les déviations, les erreurs ou les omissions devraient être proportionnelles à leur importance.

3.11.4.5.2 *Sélection, lancement, gestion et clôture du lieu du chercheur*

- (a) Sélection du lieu et confirmation que le chercheur et les personnes ou parties impliquées dans la conduite de l'essai disposent des qualifications, des ressources (voir sections 2.1, 2.2 et 3.7) et des installations adéquates, y compris les laboratoires, l'équipement et le personnel du lieu du chercheur, pour mener l'essai de manière sécuritaire et appropriée.
- (b) Confirmer, en tenant compte des activités et de l'expérience qui leur sont déléguées, que le chercheur, le personnel du lieu du chercheur et les autres parties, ainsi que les personnes participant à la conduite de l'essai, sont correctement informés sur l'essai et suivent le protocole approuvé en vigueur et les autres documents liés au protocole, tels que la brochure du chercheur en vigueur et les informations pertinentes relatives au produit expérimental.
- (c) Confirmer que le chercheur tient les documents essentiels (voir annexe C).

- (d) Confirmer que le consentement éclairé a été obtenu avant la participation à l'essai (voir section 2.8) pour les participants à l'essai sur le lieu.
- (e) Déterminer si les incidents thérapeutiques sont signalés de façon appropriée dans les délais requis par le protocole, les BPC et les exigences réglementaires applicables.
- (f) Confirmer les exigences du protocole pour les documents sources et l'emplacement de ces données sur le lieu de l'essai clinique.
- (g) Vérifier que l'insu est maintenu, le cas échéant.
- (h) Examiner et signaler les taux de recrutement et de fidélisation des participants.
- (i) Confirmer que le chercheur fournit les rapports, notifications ou autres informations requises conformément au protocole et aux processus de l'essai.
- (j) Confirmer que les dispositions prises pour la conservation des documents essentiels et la comptabilisation finale du produit expérimental (par exemple, retour et destruction ou autre disposition, le cas échéant) au cours de l'activité de clôture du lieu.

3.11.4.5.3 *Surveillance de la gestion des produits expérimentaux*

- (a) Confirmation, pour les produits expérimentaux, des éléments suivants :
 - (i) Les conditions de stockage sont acceptables et conformes aux exigences de stockage spécifiées dans le protocole ou dans d'autres documents pertinents;
 - (ii) Les fournitures sont suffisantes pour toute la durée de l'essai et elles sont utilisées dans la limite de leur durée de conservation;
 - (iii) Les bons produits expérimentaux ne sont fournis qu'aux participants admissibles pour les recevoir aux doses spécifiées dans le protocole et, le cas échéant, en accord avec les processus de randomisation;
 - (iv) Les participants, le chercheur, le personnel du lieu du chercheur et les autres parties et personnes concernées par la conduite de l'essai reçoivent les instructions nécessaires pour stocker, utiliser, manipuler, renvoyer et détruire correctement les produits expérimentaux ou en disposer autrement;
 - (v) La réception, le stockage, l'utilisation, la manipulation, le retour et la destruction ou l'élimination alternative des produits

expérimentaux sont contrôlés et documentés de manière adéquate;

- (vi) L'élimination des produits expérimentaux inutilisés est conforme aux exigences réglementaires applicables et aux exigences du promoteur;
- (vii) Lorsqu'un produit disponible sur le marché est distribué et utilisé conformément aux exigences réglementaires applicables, certaines des considérations exposées précédemment peuvent ne pas s'appliquer.

3.11.4.5.4 *Surveillance des données des essais cliniques*

- (a) Vérifier que le chercheur ne recrute que des participants admissibles à l'essai.
- (b) Vérifier l'exactitude, l'exhaustivité et la cohérence des données rapportées sur l'essai par rapport aux documents sources et aux autres documents liés à l'essai, et vérifier si ces données ont été rapportées en temps voulu. Cela peut se faire sur la base d'échantillons et s'appuyer sur l'analyse des données, le cas échéant. La taille de l'échantillon et les types de données ou de documents peuvent nécessiter un ajustement sur la base des résultats de surveillance précédents ou d'autres indications d'une qualité insuffisante des données. La surveillance devrait permettre de :
 - (i) Vérifier que les données requises par le protocole et identifiées comme des données plus critiques dans le plan de surveillance sont conformes à la source;
 - (ii) Déterminer les données manquantes, incohérentes ou aberrantes, l'absence inattendue de variabilité et les déviations au protocole;
 - (iii) Examiner les tendances des données, telles que l'étendue, la cohérence et la variabilité des données au sein des lieux et entre les lieux;
- (c) Identifier les erreurs significatives dans la collecte et la communication des données provenant d'un lieu ou entre les lieux, la manipulation potentielle des données et les problèmes d'intégrité des données.

3.11.4.6 *Rapport de surveillance*

- (a) Les rapports sur les activités de surveillance devraient comprendre un résumé de ce qui a été examiné, une description des constatations importantes, des conclusions et des actions requises pour les résoudre, ainsi que le suivi de leur résolution, y compris celles qui n'ont pas été résolues dans les rapports précédents. Les exigences relatives aux rapports de surveillance (y compris

leur contenu et leur fréquence) devraient être décrites dans les processus du promoteur.

- (b) Les rapports sur le lieu du chercheur ou sur la surveillance centralisée devraient être transmis en temps utile au personnel approprié du promoteur, comme décrit dans les processus du promoteur, pour examen et suivi.
- (c) Le cas échéant, le rapport devrait décrire les constatations nécessitant une escalade pour action et résolution. Le promoteur devrait décider des mesures appropriées à prendre, et ces décisions ainsi que la résolution des actions impliquées, le cas échéant, devraient être enregistrées.

3.12 Non-respect des exigences

- 3.12.1 Le non-respect du protocole, des procédures opérationnelles normalisées (PON), des BPC ou des exigences réglementaires applicables par un chercheur ou l'établissement ou par un ou plusieurs membres du personnel du promoteur devrait conduire le promoteur à prendre des mesures appropriées et proportionnées pour assurer le respect du protocole.
- 3.12.2 En cas de découverte d'une non-conformité qui affecte ou pourrait affecter de manière significative les droits, la sécurité ou le bien-être des participants à l'essai ou la fiabilité des résultats de l'essai, le promoteur devrait procéder à une analyse des causes fondamentales, mettre en œuvre les actions correctives et préventives appropriées et confirmer leur adéquation, à moins que cela ne soit justifié autrement. Lorsque le promoteur identifie des problèmes susceptibles d'avoir un impact significatif sur les droits, la sécurité ou le bien-être des participants à l'essai ou sur la fiabilité des résultats de l'essai (c'est-à-dire un cas de non-conformité grave), il devrait en informer l'autorité réglementaire ou le CEE/CEI, conformément aux exigences réglementaires applicables, ou le chercheur, selon le cas.
- 3.12.3 Si l'on constate une non-conformité importante de la part d'un chercheur ou d'un établissement ou d'un fournisseur de services et qu'elle persiste malgré les efforts déployés pour y remédier, le promoteur devrait envisager de mettre fin à la participation du chercheur ou de l'établissement ou du fournisseur de services à l'essai. Dans ces circonstances, le promoteur devrait rapidement informer l'autorité ou les autorités réglementaires et le CEE/CEI de la non-conformité grave, le cas échéant, et prendre des mesures pour minimiser l'impact sur les participants à l'essai et la fiabilité des résultats.

3.13 Évaluation de l'innocuité et rapports

Le promoteur est responsable de l'évaluation continue de l'innocuité du ou des produits expérimentaux.

La brochure du chercheur ou, le cas échéant, les informations scientifiques actuelles telles qu'une brochure d'information de base sur le produit, constituent la base de l'évaluation et des rapports de sécurité pour l'essai clinique. Pour plus d'informations, voir l'annexe A.

3.13.1 *Examen des informations sur l'innocuité par le promoteur*

Le promoteur devrait regrouper, le cas échéant, et examiner en temps utile les informations pertinentes relatives à l'innocuité. Cela inclut l'examen de tout événement médical défavorable signalé chez les participants avant l'administration du produit expérimental (par exemple lors de la sélection). Cela peut entraîner la mise à jour du protocole, de la brochure du chercheur, des documents relatifs au consentement éclairé et des documents connexes.

Le promoteur devrait examiner les nouvelles informations disponibles en matière d'innocuité afin de déterminer s'il existe de nouvelles données susceptibles d'influencer la volonté du participant de poursuivre l'essai, d'avoir une incidence sur la conduite de l'essai ou de modifier l'approbation ou l'avis favorable du CEE/CEI ou des autorités réglementaires, le cas échéant. Toute information de cette nature devrait être communiquée en temps utile aux participants, au chercheur, au CEE/CEI et aux autorités réglementaires, le cas échéant.

3.13.2 *Rapports et déclarations*

- (a) Le promoteur devrait soumettre aux autorités réglementaires des mises à jour de sécurité et des rapports périodiques, y compris des modifications de la brochure du chercheur, conformément aux exigences réglementaires applicables.
- (b) Le promoteur devrait, conformément aux exigences réglementaires applicables et à l'ICH E2A, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide, accélérer la déclaration aux autorités réglementaires de toutes les réactions indésirables suspectées, inattendues et graves (c'est-à-dire les « SUSAR »).
- (c) Les déclarations destinées aux autorités réglementaires devraient être établies en évaluant la prévisibilité de la réaction par rapport aux informations applicables sur le produit (par exemple les informations de référence sur l'innocuité [IRI] contenues dans la brochure du chercheur ou dans d'autres documents), conformément aux exigences réglementaires applicables. Pour plus d'informations sur les IRI, voir le document ICH E2F, Rapports de mises à jour périodiques sur la pharmacovigilance relatifs aux produits en développement.
- (d) La notification des SUSAR aux chercheurs ou aux établissements et aux CEE/CEI devrait être effectuée d'une manière qui reflète l'urgence de l'action requise et devrait prendre en considération l'évolution des connaissances sur le profil d'innocuité du produit, et devrait être réalisée conformément aux exigences réglementaires applicables. Dans certaines régions, il peut être judicieux de transmettre les listes de réactions, accompagnées d'une évaluation globale de l'innocuité de façon périodique.
- (e) Les problèmes de sécurité urgents nécessitant une attention ou une action immédiate devraient être signalés au CEE/CEI ou aux autorités de

réglementation et aux chercheurs sans retard injustifié et conformément aux exigences réglementaires applicables.

- (f) D'autres modalités de notification de la sécurité aux autorités réglementaires, aux CEE/CEI et aux chercheurs, ainsi que de notification par les chercheurs au promoteur, devraient être convenues à l'avance avec les autorités réglementaires et, le cas échéant, les CEE/CEI, et décrites dans le protocole de l'essai clinique (par exemple, les ITG considérés comme des critères d'efficacité ou de sécurité, qui ne seraient pas soumis à la levée de l'insu et à la notification accélérée; voir l'ICH E2A). Voir l'ICH E19, Une approche sélective de la collecte de données sur l'innocuité lors des essais cliniques spécifiques en phase avancée de pré-autorisation ou de post-autorisation.

3.13.3 *Gérer un danger immédiat*

Le promoteur devrait prendre rapidement des mesures pour remédier aux dangers immédiats auxquels sont exposés les participants. Le promoteur devrait déterminer les causes du danger et, sur cette base, prendre les mesures correctives appropriées.

Le promoteur devrait déterminer si le protocole devrait être modifié en réponse à un danger immédiat. Les informations sur le danger immédiat, si nécessaire, et toute modification ultérieure du protocole devraient être soumises au CEE/CEI ou aux autorités réglementaires par le chercheur, l'établissement ou le promoteur (conformément aux exigences réglementaires applicables).

3.14 **Assurance/indemnisation/prestation des participants et des chercheurs**

- 3.14.1 Si les exigences réglementaires applicables le requièrent, le promoteur devrait fournir une assurance ou indemniser (couverture juridique et financière) le chercheur ou l'établissement en cas de réclamations découlant de l'essai, à l'exception des réclamations résultant d'une faute professionnelle ou d'une négligence.
- 3.14.2 Les politiques et processus du promoteur devraient porter sur les coûts de traitement des participants à l'essai en cas de préjudices liés à l'essai, conformément aux exigences réglementaires applicables.
- 3.14.3 L'approche adoptée pour indemniser les participants à l'essai devrait être conforme aux exigences réglementaires applicables.

3.15 **Produits expérimentaux**

3.15.1 *Informations sur les produits expérimentaux*

Le promoteur devrait veiller à ce qu'une brochure du chercheur soit élaborée et mise à jour dès que de nouvelles informations importantes sur le produit expérimental sont disponibles. Sinon, pour les médicaments autorisés, le promoteur devrait identifier les informations de base sur le produit à utiliser dans l'essai (voir annexe A, section A.1.1).

3.15.2 *Fabrication, emballage, étiquetage et codage des produits expérimentaux*

- (a) Le promoteur devrait s'assurer que les produits expérimentaux (y compris les contrôles actifs et le placebo, le cas échéant) sont caractérisés en fonction du stade de développement des produits, qu'ils sont fabriqués conformément aux BPF applicables et qu'ils sont codés et étiquetés de manière à protéger l'insu, le cas échéant. En outre, l'étiquetage devrait être conforme aux exigences réglementaires applicables.
- (b) Le promoteur devrait déterminer les températures et les conditions de stockage acceptables (par exemple, à l'abri de la lumière) et la durée de conservation du ou des produits expérimentaux, les fluides et les processus de reconstitution appropriés et les dispositifs d'administration du produit, le cas échéant. Le promoteur devrait informer toutes les parties concernées (par exemple, les moniteurs, les chercheurs, les pharmaciens, les responsables du stockage) de ces décisions.
- (c) Les produits expérimentaux devraient être emballés de manière à éviter toute contamination et toute détérioration inacceptable pendant le transport et le stockage.
- (d) Lors d'essais à l'insu, le promoteur devrait mettre en place :
 - (i) Une processus permettant de mettre à l'insu les personnes, y compris le personnel du promoteur, le participant à l'essai, le chercheur ou le personnel du lieu du chercheur, selon le cas, sur l'identité et l'affectation du produit expérimental, ainsi qu'une processus permettant de prévenir et de détecter toute levée d'insu inappropriée;
 - (ii) Une processus et un mécanisme permettant au chercheur d'identifier rapidement les produits en cas d'urgence médicale lorsque la levée de l'insu est jugée nécessaire, tout en protégeant l'identité de l'affectation du traitement des autres participants à l'essai;
 - (iii) Un mécanisme qui protège l'insu de l'essai lorsque celui-ci est levé concernant l'affectation d'un participant au traitement dans le but de déclarer une réaction indésirable aux autorités réglementaires ou au CEE/CEI, le cas échéant.
- (e) Si des modifications importantes sont apportées à la formulation des produits expérimentaux (y compris les contrôles actifs et le placebo, le cas échéant) au cours du développement clinique, les résultats de toute étude supplémentaire du ou des produits formulés (par exemple, stabilité, vitesse de dissolution, biodisponibilité) nécessaires pour évaluer si ces modifications altéreraient de manière significative le profil pharmacocinétique du produit devraient être disponibles avant l'utilisation de la nouvelle formulation dans les essais cliniques.

3.15.3 Fourniture et manipulation de produits expérimentaux

- (a) Le promoteur est chargé de fournir les produits expérimentaux au chercheur ou à l'établissement. Le cas échéant, le promoteur peut fournir les produits expérimentaux aux participants à l'essai conformément aux exigences réglementaires applicables. Le produit expérimental devrait être fourni après l'obtention de l'approbation ou l'opinion favorable requise du CEE/CEI et des autorités réglementaires pour l'essai. Différentes approches peuvent être adoptées pour l'expédition et la distribution, par exemple en tenant compte des caractéristiques des produits expérimentaux, de la voie et de la complexité de l'administration et du niveau des connaissances actuelles sur le profil d'innocuité du produit expérimental. La gestion des produits expérimentaux devrait être organisée et menée conformément aux exigences réglementaires applicables, et des garanties devraient être mises en place pour assurer l'intégrité du produit, son utilisation conformément au protocole et la sécurité des participants.
- (b) Le promoteur devrait veiller à ce que le chercheur, l'établissement ou les participants à l'essai disposent d'instructions concernant la manipulation et le stockage du ou des produits expérimentaux. Les processus devraient prévoir la réception, la manipulation, le stockage, la distribution, la récupération des produits inutilisés auprès des participants et le retour des produits expérimentaux inutilisés au promoteur (ou une autre disposition si le promoteur l'autorise et si elle est conforme aux exigences réglementaires applicables), de manière adéquate et sûre.
- (c) Le promoteur devrait :
 - (i) Veiller à ce que les produits expérimentaux soient fournis en temps voulu au chercheur ou, le cas échéant, aux participants à l'essai, conformément aux exigences réglementaires applicables, afin d'éviter toute interruption de l'essai et de permettre aux participants de poursuivre leur traitement;
 - (ii) Conserver les dossiers qui documentent l'identité, l'expédition, la réception, le retour et la destruction ou une autre disposition du ou des produits expérimentaux (voir l'annexe C);
 - (iii) Maintenir un processus de récupération des produits expérimentaux et documenter cette récupération (par exemple, pour le rappel de produits défectueux, le retour et la destruction ou une autre disposition après la fin de l'essai, ou la récupération de produits périmés);
 - (iv) Maintenir un processus pour la disposition des produits expérimentaux inutilisés et pour la documentation de cette disposition;
 - (v) Prendre des mesures pour s'assurer que les produits expérimentaux sont stables pendant la période d'utilisation et qu'ils ne sont utilisés que pendant la durée de conservation actuelle;

- (vi) Conserver des quantités suffisantes du ou des produits expérimentaux utilisés dans les essais pour reconfirmer les spécifications si cela s'avère nécessaire, et conserver des dossiers sur les analyses et les caractéristiques des échantillons de lots. Les échantillons devraient être conservés soit jusqu'à ce que les analyses des données de l'essai soient terminées, soit jusqu'à ce que les exigences réglementaires applicables l'exigent, la durée de conservation la plus longue étant retenue. Il se peut que le promoteur n'ait pas à conserver les échantillons dans les essais où un médicament autorisé est utilisé comme produit expérimental sans être modifié par rapport à son état autorisé, conformément aux exigences réglementaires locales. Dans ce cas, les échantillons sont généralement conservés par le fabricant.

3.16 Données et documents

3.16.1 Traitement des données

- (a) Le promoteur devrait garantir l'intégrité et la confidentialité des données générées et gérées.
- (b) Le promoteur devrait appliquer un contrôle de qualité aux différentes étapes du traitement des données afin de s'assurer que les données sont d'une qualité suffisante pour produire des résultats fiables. Le promoteur devrait concentrer ses activités d'assurance et de contrôle de la qualité, y compris l'examen des données, sur les données les plus critiques et les métadonnées pertinentes.
- (c) Le promoteur devrait spécifier à l'avance les données à collecter et la méthode de collecte dans le protocole (voir annexe B). Si nécessaire, des détails supplémentaires, y compris un diagramme de flux de données, devraient figurer dans un document lié au protocole (par exemple, un plan de gestion des données).
- (d) Le promoteur devrait s'assurer que les outils d'acquisition de données sont adaptés et conçus pour recueillir les informations requises par le protocole. Ils devraient être validés et prêts à l'emploi avant leur utilisation dans le cadre de l'essai.
- (e) Le promoteur devrait s'assurer que des processus documentés sont mis en œuvre pour garantir l'intégrité des données tout au long de leur cycle de vie (voir le point 4.2).
- (f) Le promoteur devrait mettre en œuvre des mesures pour garantir la protection de l'insu, le cas échéant (par exemple, maintenir l'insu pendant la saisie et le traitement des données).
- (g) Le promoteur devrait mettre en place des processus pour décrire la levée de l'insu, le cas échéant. Ces descriptions devraient inclure :
 - (i) chez qui on a levé l'insu, à quel moment et dans quel but;

- (ii) qui devrait rester à l'insu;
 - (iii) les garanties mises en place pour préserver l'insu.
- (h) Le promoteur devrait fournir des orientations aux chercheurs ou aux établissements, aux fournisseurs de services et aux participants à l'essai, le cas échéant, sur les attentes en matière de saisie, de modification, de conservation et d'élimination des données.
 - (i) Le promoteur ne devrait pas modifier les données saisies par le chercheur ou les participants à l'essai, sauf si cela est justifié, accepté à l'avance par le chercheur et documenté.
 - (j) Le promoteur devrait permettre la correction des erreurs dans les données, y compris les données saisies par les participants, lorsque les chercheurs ou les participants le demandent. Ces corrections de données devraient être justifiées et étayées par des documents sources au moment de la saisie initiale.
 - (k) Le promoteur devrait veiller à ce que le chercheur ait accès en temps utile aux données recueillies conformément au protocole au cours de l'essai, y compris aux données pertinentes provenant de sources externes (par exemple, données de laboratoire centralisé, données d'imagerie lues de manière centralisée et, le cas échéant, données ePRO). Cela permet aux chercheurs de prendre des décisions (par exemple sur l'admissibilité, le traitement, la poursuite de la participation à l'essai et la sécurité des participants à l'essai) (voir section 2.12.3). Le promoteur ne devrait pas partager des données susceptibles de lever l'insu du chercheur et devrait inclure les dispositions appropriées dans le protocole.
 - (l) Le promoteur ne devrait pas avoir le contrôle exclusif des données saisies dans les outils d'acquisition de données afin d'éviter des changements indétectables.
 - (m) Le promoteur devrait s'assurer que le chercheur a accès aux données requises à des fins de conservation.
 - (n) Le promoteur devrait veiller à ce que le chercheur reçoive des instructions sur la manière de naviguer dans les systèmes, les données et les métadonnées pertinentes pour les participants à l'essai dont il a la charge.
 - (o) Le promoteur devrait chercher à obtenir l'aval du chercheur sur les données qu'il a communiquées à des étapes importantes prédéterminées.
 - (p) Le promoteur devrait déterminer les étapes de gestion des données à entreprendre avant l'analyse pour s'assurer que les données sont d'une qualité suffisante. Ces étapes peuvent varier en fonction de l'objectif de l'analyse à réaliser (par exemple, données pour un comité indépendant de surveillance des données, CISD, pour l'analyse intermédiaire ou l'analyse finale) (voir section 4.2.6). L'accomplissement de ces étapes devrait être documenté.

- (q) Pour les analyses intermédiaires prévues, la possibilité d'accéder aux données et de les modifier devrait être gérée en fonction des étapes à suivre pour obtenir des données de qualité suffisante pour l'analyse.
- (r) Avant que les données ne soient fournies pour l'analyse finale et, le cas échéant, avant la levée de l'insu de l'essai, l'accès aux outils d'acquisition des données devrait être restreint.
- (s) Le promoteur devrait utiliser un code d'identification des participants à l'essai sans ambiguïté qui permette d'identifier toutes les données communiquées pour chaque participant.
- (t) Le promoteur devrait mettre en œuvre des mesures appropriées pour protéger la vie privée et la confidentialité des renseignements personnels des participants à l'essai, conformément aux exigences réglementaires applicables en matière de protection des données personnelles.
- (u) Conformément aux exigences réglementaires applicables et au protocole, le promoteur devrait décrire le processus par lequel les données des participants seront traitées lorsqu'un participant se retire de l'essai ou l'abandonne.
- (v) Le promoteur devrait veiller à ce que les données de l'essai soient protégées contre l'accès, la divulgation, la diffusion ou l'altération non autorisés, ainsi que contre la destruction inappropriée ou la perte accidentelle.
- (w) Le promoteur devrait disposer de processus et de processus pour signaler aux parties concernées, y compris aux autorités réglementaires, les incidents (y compris les atteintes à la sécurité) qui ont une incidence importante sur les données de l'essai.
- (x) Lorsqu'il utilise des systèmes informatisés dans le cadre d'un essai clinique, le promoteur devrait :

Pour les systèmes déployés par le promoteur :

- (i) Tenir un dossier sur les principaux systèmes informatiques utilisés dans le cadre d'un essai clinique. Il devrait inclure la description de l'utilisation, la fonctionnalité, les interfaces et l'état de validation de chaque système informatisé, et la personne responsable de sa gestion. Le dossier devrait également comprendre une description des contrôles d'accès mis en œuvre et des mesures de sécurité internes et externes;
- (ii) Veiller à ce que les exigences relatives aux systèmes informatisés (par exemple, les exigences en matière de validation, de pistes de vérification, de gestion des utilisateurs, de sauvegarde, de reprise après sinistre et de sécurité des TI) soient prises en compte et mises en œuvre, et à ce que des processus documentés et une formation adéquate soient mises en place pour garantir le développement, l'entretien et l'utilisation corrects des systèmes informatisés dans le cadre des essais cliniques (voir section 4). Ces exigences devraient être

proportionnées à l'importance du système informatisé et aux données ou activités qu'il est censé traiter;

- (iii) Tenir un registre des utilisateurs individuels autorisés à accéder au système, de leurs rôles et de leurs autorisations d'accès;
- (iv) Veiller à ce que les autorisations d'accès accordées au personnel du lieu du chercheur soient conformes aux délégations accordées par le chercheur et visibles par ce dernier;
- (v) S'assurer qu'il existe une processus permettant aux fournisseurs de services et aux chercheurs d'informer le promoteur des défauts du système identifiés;

Pour les systèmes utilisés ou déployés par le chercheur ou l'établissement :

- (vi) Évaluer si ces systèmes, s'ils sont identifiés comme contenant des documents sources dans l'essai, (par exemple les dossiers médicaux électroniques, d'autres systèmes d'archivage pour la collecte des données sources et les dossiers du lieu du chercheur) sont adaptés à leur objectif visé ou si les risques liés à un ou plusieurs problèmes connus peuvent être atténués de manière appropriée. Cette évaluation devrait avoir lieu au cours du processus de sélection des lieux d'essais cliniques et devrait être documentée;
- (vii) Lorsqu'il est envisagé d'utiliser des systèmes informatisés de pratique clinique dans le cadre d'essais cliniques (par exemple, des dossiers médicaux électroniques ou des systèmes d'imagerie utilisés ou déployés par le chercheur ou l'établissement), il convient d'évaluer l'adéquation de ces systèmes à l'objectif visé dans le contexte de l'essai;
- (viii) L'évaluation devrait être effectuée avant d'être utilisée dans l'essai et devrait être proportionnelle à l'importance des données gérées dans le système. Des facteurs tels que la sécurité des données (y compris les mesures de sauvegarde), la gestion des utilisateurs et les pistes de vérification, qui contribuent à assurer la protection de la confidentialité et de l'intégrité des données de l'essai, devraient être pris en compte le cas échéant;

Pour tous les systèmes :

- (ix) Veiller à ce qu'il existe une processus permettant aux fournisseurs de services et aux chercheurs ou aux établissements d'informer le promoteur des incidents susceptibles de constituer un manquement grave au protocole de l'essai clinique, aux processus de l'essai, aux exigences réglementaires applicables ou aux BPC, conformément à la section 3.12.

3.16.2 *Programmation statistique et analyse des données*

Cette section concernant la documentation des aspects opérationnels des activités statistiques des essais cliniques devrait être lue conjointement avec la ligne directrice ICH E9, Principes statistiques applicables aux essais cliniques et ICH E9(R1), Addendum sur les estimands et l'analyse de sensibilité dans les essais cliniques à la ligne directrice sur les principes statistiques applicables aux essais cliniques, qui fournit des orientations détaillées sur les principes statistiques applicables au développement clinique, à la conception, à la conduite et à l'analyse des essais, ainsi qu'à l'institution des rapports.

- (a) Le promoteur devrait élaborer un plan d'analyse statistique conforme au protocole de l'essai et détaillant l'approche de l'analyse des données, à moins que cette approche ne soit suffisamment décrite dans le protocole.
- (b) Le promoteur devrait veiller à ce qu'un contrôle de qualité approprié et documenté de la programmation statistique et de l'analyse des données soit mis en œuvre (par exemple, pour le calcul de la taille de l'échantillon, les résultats de l'analyse pour l'examen par un CISD, les résultats pour le rapport d'essai clinique, la surveillance statistique ou centralisée).
- (c) Le promoteur devrait assurer la traçabilité des transformations et des dérivations des données au cours du traitement et de l'analyse des données.
- (d) Le promoteur devrait s'assurer que les critères d'inclusion ou d'exclusion des participants à l'essai de tout ensemble d'analyse sont prédéfinis (par exemple, dans le protocole ou le plan d'analyse statistique). Les raisons de l'exclusion d'un participant (ou d'un point de données particulier) devraient être clairement décrites et documentées.
- (e) Les écarts par rapport à l'analyse statistique prévue ou les modifications apportées aux données après la levée de l'insu (le cas échéant) devraient être clairement documentés et justifiés et ne devraient se produire que dans des circonstances exceptionnelles (par exemple, divergences de données qui devraient être résolues pour assurer la fiabilité des résultats de l'essai). Ces modifications de données devraient être autorisées par le chercheur et figurer dans une piste de vérification. Les modifications des données après la levée de l'insu et les écarts par rapport aux analyses statistiques prévues devraient être signalés dans le rapport de l'essai clinique.
- (f) Le promoteur devrait conserver les dossiers de programmation statistique relatifs aux résultats contenus ou utilisés dans les rapports sur les résultats de l'essai, y compris les activités de contrôle ou de validation de la qualité réalisées. Les résultats devraient être traçables aux programmes de logiciels statistiques, datés et horodatés, protégés contre toute modification et faire l'objet de contrôles d'accès afin d'éviter la visualisation inappropriée d'informations susceptibles d'introduire des biais.

3.16.3 *Tenue et conservation des documents*

- (a) Le promoteur (ou les propriétaires ultérieurs des données) devrait conserver les documents essentiels spécifiques au promoteur relatifs à l'essai conformément aux exigences réglementaires applicables (voir l'annexe C).
- (b) Le promoteur informe par écrit le chercheur ou l'établissement et les fournisseurs de services, le cas échéant, des exigences en matière de conservation des documents essentiels et notifie par écrit au chercheur ou l'établissement et aux fournisseurs de services, le cas échéant, que les documents relatifs à l'essai ne sont plus nécessaires conformément aux exigences réglementaires applicables.
- (c) Le promoteur devrait signaler à l'autorité ou aux autorités compétentes tout transfert de propriété des documents essentiels, conformément aux exigences réglementaires applicables. Le promoteur devrait également informer le chercheur de tout changement dans le parrainage de l'essai.

3.16.4 *Accès aux documents*

- (a) Le promoteur devrait s'assurer qu'il est spécifié dans le protocole ou dans tout autre accord documenté que les chercheurs ou les établissements donnent un accès direct aux documents sources pour la surveillance de l'essai, les audits, l'inspection réglementaire et, conformément aux exigences réglementaires applicables, l'examen par le CEE/CEI.
- (b) Le promoteur devrait s'assurer que les participants à l'essai ont consenti à un accès direct aux documents sources aux fins décrites à la section 3.16.4(a) (voir section 2.8.10[o]).

3.17 **Rapports**

3.17.1 *Interruption prématurée ou suspension d'un essai*

Si un essai est interrompu prématurément ou suspendu, le promoteur devrait informer rapidement les chercheurs ou les établissements et les autorités réglementaires de l'interruption ou de la suspension et des raisons qui l'ont motivée. Le CEE/CEI devrait également être informé rapidement par le promoteur ou par le chercheur ou l'établissement et recevoir les raisons de la résiliation ou de la suspension, conformément aux exigences réglementaires applicables. Le cas échéant, le promoteur devrait fournir au chercheur des informations sur les traitements ultérieurs potentiels et le suivi des participants.

3.17.2 *Rapports sur les essais ou études cliniques*

- (a) Que l'essai soit terminé ou interrompu prématurément, ou qu'une analyse intermédiaire soit entreprise en vue d'une soumission réglementaire, le promoteur devrait veiller à ce que les rapports d'essai clinique, y compris les rapports intermédiaires, soient préparés et fournis aux autorités réglementaires comme l'exigent les dispositions réglementaires applicables. Le promoteur

devrait également s'assurer que les rapports d'essais cliniques figurant dans les demandes de mise en marché répondent aux normes de l'ICH E3 ou sont par ailleurs conformes aux exigences réglementaires applicables. (Remarque : L'ICH E3 précise que des rapports d'essai abrégés peuvent être acceptés dans certains cas.)

- (b) Lorsqu'un chercheur coordinateur participe à un essai, il convient d'envisager qu'il soit signataire du rapport d'essai clinique (voir ICH E3).
- (c) Une fois que l'insu a été levé et que les analyses et conclusions pertinentes ont été achevées et finalisées, le promoteur devrait, de manière générale, en respectant les exigences réglementaires applicables :
 - (i) Mettre les résultats des essais à la disposition du public;
 - (ii) Fournir au chercheur des informations sur le traitement suivi par les participants dans le cadre d'essais en insu;
 - (iii) Fournir aux chercheurs les résultats de l'essai. Lorsqu'un résumé des résultats de l'essai est fourni aux participants, il devrait être rédigé dans un langage non technique, compréhensible par un non-spécialiste et non promotionnel.

4. GOUVERNANCE DES DONNÉES – CHERCHEUR ET PROMOTEUR

Cette section fournit des orientations aux parties responsables (c'est-à-dire les chercheurs et les promoteurs) sur la gestion appropriée de l'intégrité, de la traçabilité et de la sécurité des données, permettant ainsi la communication, la vérification et l'interprétation exactes des informations relatives à l'essai clinique. Cette section devrait être lue conjointement avec les responsabilités correspondantes du chercheur et du promoteur définies aux sections 2 et 3, ainsi qu'avec les normes ICH E8(R1), ICH E9 et ICH E9(R1).

La qualité et la quantité des informations générées dans le cadre d'un essai clinique devraient être suffisantes pour répondre aux objectifs de l'essai, donner confiance dans les résultats de l'essai et favoriser une bonne prise de décision.

Les systèmes et processus qui contribuent à garantir cette qualité devraient être conçus et mis en œuvre d'une manière proportionnée aux risques encourus par les participants et à la fiabilité des résultats de l'essai.

Les processus clés suivants devraient couvrir l'ensemble du cycle de vie des données, en mettant l'accent sur la criticité des données, et devraient être mis en œuvre de manière proportionnée et documentés de manière appropriée :

- (a) Processus visant à garantir la protection de la confidentialité des données des participants à l'essai;
- (b) Processus de gestion des systèmes informatisés afin de s'assurer qu'ils sont adaptés à l'objectif visé et utilisés de manière appropriée;

- (c) Processus visant à préserver les éléments essentiels de l'essai clinique, tels que la randomisation, l'ajustement des doses et l'insu;
- (d) Processus visant à soutenir la prise de décisions clés, telles que la finalisation des données avant l'analyse, la levée de l'insu, l'affectation à des ensembles de données d'analyse, les modifications de la conception de l'essai clinique et, le cas échéant, les activités d'un CISD, par exemple.

4.1 Protection de l'insu dans la gouvernance des données

- 4.1.1 Le maintien de l'intégrité de l'insu est important, en particulier dans la conception des systèmes, la gestion des comptes des utilisateurs, la délégation des responsabilités en ce qui concerne le traitement des données et la fourniture de l'accès aux données sur les lieux, les transferts de données, l'examen de la base de données avant la levée prévue de l'insu et l'analyse statistique à tous les stades appropriés de l'essai.
- 4.1.2 Les rôles, les responsabilités et les processus d'accès aux informations pour lesquelles l'insu a été levé devraient être définis et documentés par toutes les parties concernées conformément au protocole. Ces informations peuvent également figurer dans les plans de gestion des données et les plans d'analyse statistique ou dans d'autres plans/instructions spécifiques à l'essai et dans les registres de délégation du personnel du lieu. Par exemple, dans les essais en insu, le personnel du promoteur ou les fournisseurs de services qui participent au déroulement de l'essai et interagissent directement ou indirectement avec le personnel du lieu du chercheur ne devraient pas avoir accès aux informations pour lesquelles l'insu a été levé, sauf si la conception de l'essai le justifie (par exemple, si un moniteur doit y avoir accès).
- 4.1.3 Dans de tels cas, des stratégies d'atténuation appropriées devraient être mises en œuvre pour réduire le risque de levée involontaire de l'insu du personnel du lieu du chercheur en insu.
- 4.1.4 La possibilité de lever l'insu devrait faire partie de l'évaluation des risques d'un essai en insu. Toute levée de l'insu, planifiée ou non, y compris par inadvertance ou en cas d'urgence, devrait être documentée. Toute levée d'insu non planifiée devrait être évaluée quant à son impact sur les résultats de l'essai, et des mesures devraient être prises le cas échéant.

4.2 Éléments du cycle de vie des données

Des processus devraient être mis en place pour couvrir l'ensemble du cycle de vie des données.

4.2.1 Capture des données

- (a) Lorsque des données saisies sur papier ou dans un dossier médical électronique sont transcrites manuellement dans un système informatisé (par exemple un outil d'acquisition de données), la nécessité et l'étendue de la vérification des données devraient tenir compte de la criticité des données.

- (b) Les données acquises à partir de n'importe quelle source, y compris les données directement saisies dans un système informatisé (par exemple, un outil d'acquisition de données), devraient être accompagnées de métadonnées pertinentes.
- (c) Au moment de la saisie des données, on devrait considérer si des contrôles automatisés de validation des données permettant de poser des questions sont nécessaires en fonction du risque, et leur mise en œuvre devrait être contrôlée et documentée.

4.2.2 *Métadonnées pertinentes, y compris pistes de vérifications*

L'approche utilisée par la partie responsable pour la mise en œuvre, l'évaluation, l'accès, la gestion et l'examen des métadonnées pertinentes associées aux données d'une criticité plus élevée devrait comporter les éléments suivants :

- (a) Évaluer le système en fonction des types et du contenu des métadonnées disponibles afin de s'assurer que :
 - (i) Les systèmes informatisés tiennent des registres de la création des comptes d'utilisateurs, des modifications des rôles et des autorisations des utilisateurs et de l'accès des utilisateurs;
 - (ii) Les systèmes sont conçus pour permettre la modification des données de manière à ce que la saisie initiale des données et toute modification ou suppression ultérieure soient documentées, y compris, le cas échéant, la raison de la modification;
 - (iii) Les systèmes enregistrent et maintiennent les actions du flux de travail en plus de la saisie directe ou des modifications des données dans le système.
- (b) Veiller à ce que les pistes de vérification, les rapports et les registres ne soient pas désactivés. Les pistes de vérification ne devraient pas être modifiées, sauf dans de rares circonstances (par exemple, lorsque les renseignements personnels d'un participant sont inclus par inadvertance dans les données) et uniquement si un registre de cette action et de sa justification est conservé;
- (c) Veiller à ce que les pistes de vérification et les registres soient interprétables et puissent faire l'objet d'un examen;
- (d) Veiller à ce que la saisie automatique de la date et de l'heure des entrées ou des transferts de données soit sans ambiguïté (par exemple, temps universel coordonné [UTC]);
- (e) Déterminer, parmi les métadonnées identifiées, celles qui devraient être examinées et conservées.

4.2.3 *Examen des données et des métadonnées*

Des processus d'examen des données spécifiques à l'essai, des pistes de vérification et d'autres métadonnées pertinentes devraient être mises en place. Il devrait s'agir d'une activité planifiée, dont l'ampleur et la nature devraient être fondées sur les risques, adaptées à chaque essai et ajustées en fonction de l'expérience acquise au cours de l'essai.

4.2.4 *Corrections des données*

Des processus devraient être mises en place pour corriger les erreurs de données susceptibles d'avoir une incidence sur la fiabilité des résultats de l'essai. Les corrections devraient être attribuées à la personne ou au système informatisé qui les effectue, justifiées et étayées par des documents sources à peu près au moment de la saisie initiale et effectuées en temps utile.

4.2.5 *Transfert, échange et migration de données*

Des processus validés ou d'autres processus appropriés, tels que la réconciliation, devraient être mis en place pour garantir que les données électroniques, y compris les métadonnées pertinentes, transférées entre des systèmes informatisés conservent leur intégrité et préservent leur confidentialité. Le processus d'échange et de transfert de données ou la migration du système devrait être documenté afin de garantir la traçabilité, et la réconciliation des données devrait être mise en œuvre le cas échéant afin d'éviter la perte de données et les modifications involontaires.

4.2.6 *Finalisation des ensembles de données avant l'analyse*

- (a) Des données de qualité suffisante pour l'analyse intermédiaire et finale devraient être définies et obtenues par la mise en œuvre de processus rapides et fiables pour la saisie, la vérification, la validation, l'examen et la rectification des erreurs et, si possible, des omissions qui ont une incidence significative sur la sécurité des participants à l'essai ou sur la fiabilité des résultats de l'essai.
- (b) Les activités entreprises pour finaliser les ensembles de données avant l'analyse devraient être confirmées et documentées conformément aux processus préétablis. Ces activités peuvent inclure la réconciliation des données saisies et des ensembles de données ou la réconciliation des bases de données pertinentes, la rectification des erreurs de données et, si possible, des omissions, le codage médical et la compilation des problèmes de non-conformité, y compris les déviations au protocole, et la prise en compte de leur impact.
- (c) L'extraction des données et la détermination des ensembles d'analyse des données devraient être effectuées conformément à l'analyse statistique prévue et devraient être documentées.

4.2.7 *Conservation et accès*

Les données de l'essai et les métadonnées pertinentes devraient être archivées d'une manière qui permette de les retrouver et de les lire, et devraient être protégées contre tout accès non autorisé et toute modification pendant toute la durée de conservation.

4.2.8 *Destruction*

Les données et métadonnées de l'essai peuvent être définitivement détruites lorsqu'elles ne sont plus nécessaires, conformément aux exigences réglementaires applicables.

4.3 **Systèmes informatisés**

Comme indiqué dans les sections 2 et 3, les responsabilités du promoteur, du chercheur et les activités d'autres parties en ce qui concerne un système informatisé utilisé dans des essais cliniques devraient être claires et documentées.

La partie responsable devrait s'assurer que les personnes qui développent en son nom des systèmes informatisés pour les essais cliniques sont conscientes de l'objectif visé et des exigences réglementaires qui s'y appliquent.

Il est recommandé que des représentants des populations de participants et des professionnels de la santé soient impliqués dans la conception du système, le cas échéant, afin de s'assurer que les systèmes informatisés sont adaptés à l'utilisation par la population d'utilisateurs prévue.

4.3.1 *Processus pour l'utilisation des systèmes informatisés*

Des processus documentés devraient être mis en place pour garantir l'utilisation appropriée des systèmes informatisés dans les essais cliniques pour les activités essentielles liées à la collecte, au traitement et à la gestion des données.

4.3.2 *Formation*

La partie responsable devrait veiller à ce que les personnes qui utilisent les systèmes informatisés soient formées de manière appropriée à leur utilisation.

4.3.3 *Sécurité*

- (a) La sécurité des données et des documents de l'essai devrait être gérée tout au long du cycle de vie des données.
- (b) La partie responsable devrait veiller à ce que des contrôles de sécurité soient mis en œuvre et maintenus pour les systèmes informatisés. Ces contrôles devraient inclure la gestion des utilisateurs et des mesures permanentes pour prévenir, détecter ou atténuer les failles de sécurité. Des aspects tels que les exigences d'authentification des utilisateurs et la gestion des mots de passe, les paramètres du pare-feu, les logiciels antivirus, les correctifs de sécurité, la surveillance du système et les tests de pénétration devraient être pris en compte.

- (c) La partie responsable devrait conserver une sauvegarde adéquate des données.
- (d) Les processus devraient couvrir les éléments suivants : les mesures de sécurité du système, la sauvegarde des données et la reprise après sinistre, afin d'empêcher tout accès non autorisé et toute perte de données. Ces mesures devraient être testées périodiquement, le cas échéant.

4.3.4 *Validation*

- (a) La partie responsable est responsable de l'état de validation du système tout au long de son cycle de vie. L'approche de la validation des systèmes informatisés devrait être fondée sur une évaluation des risques qui tient compte de l'utilisation prévue du système, de l'objectif et de l'importance des données/enregistrements qui sont collectés ou générés, mis à jour et conservés dans le système, et de la capacité du système à affecter le bien-être, les droits et la sécurité des participants à l'essai, ainsi que la fiabilité des résultats de l'essai.
- (b) La validation devrait démontrer que le système est conforme aux exigences établies en matière d'exhaustivité, d'exactitude et de fiabilité et que ses performances sont conformes à l'objectif visé.
- (c) Les systèmes devraient être validés de manière appropriée avant d'être utilisés. Les modifications ultérieures du système devraient être validées en fonction des risques et devraient prendre en compte les données déjà collectées et les nouvelles données, conformément aux processus de contrôle des modifications.
- (d) Un examen périodique peut s'avérer approprié pour garantir que les systèmes informatisés restent dans un état validé tout au long de leur cycle de vie.
- (e) Il convient de valider à la fois les fonctionnalités standard du système et les configurations et personnalisations spécifiques au protocole, y compris les vérifications et les calculs automatisés de la saisie des données. Les interfaces entre les systèmes devraient également être définies et validées. Différents degrés de validation peuvent être nécessaires pour les systèmes sur mesure, les systèmes conçus pour être configurés ou les systèmes ne nécessitant aucune modification.
- (f) Le cas échéant, les processus de validation (jusqu'à la mise hors service) devraient couvrir les éléments suivants : conception du système, exigences du système, essais de fonctionnalité, configuration, mise en service, configuration, installation et contrôle des modifications.
- (g) La partie responsable devrait veiller à ce que les systèmes informatisés, y compris ceux développés par d'autres parties, soient validés comme étant aptes à être utilisés dans le cadre de l'essai. Elle devrait veiller à ce que la documentation de validation soit tenue à jour et conservée.

- (h) La validation comprend généralement la définition des exigences et des spécifications du système et leur test, ainsi que la documentation associée, afin de garantir que le système est apte à être utilisé dans le cadre de l'essai, en particulier pour les fonctionnalités critiques, telles que la randomisation, le dosage et les titrages et réductions de doses, ainsi que la collecte de données sur les critères d'évaluation.
- (i) Les problèmes non résolus, le cas échéant, devraient être justifiés et, s'il y a lieu, les risques identifiés à partir de ces problèmes devraient être traités par des stratégies d'atténuation avant ou pendant l'utilisation continue du système.

4.3.5 *Publication du système*

Les systèmes spécifiques à l'essai (y compris les mises à jour résultant de modifications au protocole) ne devraient être mis en œuvre, diffusés ou activés pour les différents lieux des chercheurs qu'après réception de toutes les autorisations nécessaires pour l'essai clinique concernant ce lieu du chercheur.

4.3.6 *Défaillance du système*

Des processus de contingence devraient être mis en place pour éviter la perte ou le manque d'accessibilité des données essentielles pour la sécurité des participants, les décisions relatives à l'essai ou les résultats de l'essai.

4.3.7 *Assistance technique*

- (a) Le cas échéant, des mécanismes (par exemple, un service d'assistance) devraient être mis en place pour documenter, évaluer et gérer les problèmes liés aux systèmes informatisés (par exemple, ceux soulevés par les utilisateurs), et ces problèmes cumulés devraient faire l'objet d'un examen périodique afin d'identifier ceux qui sont répétés et/ou systémiques.
- (b) Les défauts et les problèmes devraient être résolus en fonction de leur criticité. Les questions hautement critiques devraient être résolues dans les meilleurs délais.

4.3.8 *Gestion des utilisateurs*

- (a) Les contrôles d'accès font partie intégrante des systèmes informatisés utilisés dans les essais cliniques afin de limiter l'accès au système aux utilisateurs autorisés et de garantir l'attribuabilité à une personne. Les mesures de sécurité devraient être sélectionnées de manière à obtenir la sécurité voulue.
- (b) Des processus devraient être mis en place pour garantir que les autorisations d'accès des utilisateurs sont correctement attribuées en fonction de leurs tâches et fonctions, des dispositifs d'insu et de l'organisation à laquelle ils appartiennent. Les autorisations d'accès devraient être révoquées lorsqu'elles ne sont plus nécessaires. Un processus devrait être mis en place

pour garantir que l'accès des utilisateurs et les rôles et autorisations qui leur sont attribués sont périodiquement réexaminés, le cas échéant.

- (c) Les utilisateurs autorisés et les autorisations d'accès devraient être clairement documentés, tenus à jour et conservés. Ces dossiers devraient inclure toute mise à jour des rôles d'un utilisateur, des autorisations d'accès et de la date à laquelle l'autorisation d'accès a été accordée (par exemple, l'horodatage).

ANNEXES

Annexe A. BROCHURE DU CHERCHEUR

A.1 Introduction

La brochure du chercheur (BC) est une compilation des données cliniques et non cliniques sur les produits expérimentaux¹ qui sont pertinentes pour l'étude des produits chez les participants humains. Il a pour but de fournir aux chercheurs et aux autres personnes impliquées dans l'essai les informations qui leur permettront de mieux comprendre la raison d'être de nombreux éléments clés du protocole et de s'y conformer, tels que la dose, la fréquence ou l'intervalle des doses, les méthodes d'administration et les processus de surveillance de l'innocuité.

A.1.1 *Élaboration de la brochure du chercheur*

En règle générale, le promoteur est chargé de veiller à ce qu'une BC actualisée soit élaborée. Dans le cas d'un essai à l'initiative du chercheur, le promoteur-chercheur devrait déterminer si une brochure est disponible auprès du détenteur de la licence du produit ou de l'autorisation de mise en marché. Si le produit expérimental est fourni par le promoteur-chercheur, celui-ci devrait fournir les informations nécessaires au personnel du lieu du chercheur. Lorsque les autorités réglementaires l'autorisent, les informations scientifiques actuelles telles qu'une brochure d'information de base sur le produit (par exemple, le résumé des caractéristiques du produit, le dépliant des renseignements sur le médicament ou l'étiquetage) peuvent constituer une alternative appropriée, à condition qu'elles contiennent des informations actuelles, complètes et détaillées sur tous les aspects du produit expérimental susceptibles d'être importants pour le chercheur. Si un médicament autorisé est étudié pour une nouvelle utilisation (c'est-à-dire une nouvelle indication), une BC spécifique à cette nouvelle utilisation devrait être préparée, à moins qu'il n'y ait une justification pour une seule BC. La BC devrait être réexaminée au moins une fois par an et révisée si nécessaire, conformément aux processus documentés du promoteur. Une révision plus fréquente peut être appropriée en fonction du stade de développement et de la production de nouvelles informations pertinentes. Les nouvelles informations pertinentes peuvent être si importantes qu'elles devraient être communiquées aux chercheurs et éventuellement aux comités d'examen des établissements/comités d'éthique indépendants (CEÉ/CEI) ou aux autorités réglementaires avant d'être incluses dans une version révisée du document d'information.

A.1.2 *Informations de référence sur l'innocuité et l'évaluation des risques et des avantages*

Les informations de référence sur l'innocuité (IRI) contenues dans la BC constituent un point de référence important pour la déclaration rapide des réactions indésirables graves inattendues (« SUSAR ») au cours de l'essai clinique. Cet IRI devrait inclure une liste des réactions indésirables, y compris des informations sur leur fréquence et leur nature. Cette liste devrait être utilisée pour déterminer le caractère prévisible d'une suspicion de réaction indésirable grave et, par conséquent, si la déclaration

¹ Aux fins de la présente ligne directrice, le terme « produits expérimentaux » devrait être considéré comme synonyme de drogues, médicaments, produits médicaux, vaccins et produits biologiques.

devrait être accélérée conformément aux exigences réglementaires applicables (voir section 3.13.2[c]).

La BC fournit également des informations permettant de soutenir la gestion clinique des participants au cours de l'essai clinique. Les informations devraient être présentées sous une forme concise, simple, objective, équilibrée et non promotionnelle, permettant à un clinicien ou à un chercheur potentiel de les comprendre et de procéder à sa propre évaluation impartiale du rapport avantage/risque quant à la pertinence de l'essai proposé. C'est pourquoi une personne qualifiée sur le plan médical devrait être impliquée dans la création d'une BC, mais le contenu de la BC devrait être approuvé par les disciplines qui ont généré les données décrites.

A.2 Considérations générales

Ces considérations définissent les informations minimales qui devraient être incluses dans une BC. Le type et l'étendue des informations disponibles devraient varier en fonction du stade de développement du produit expérimental.

La BC devrait comprendre

A.2.1 Page titre

Elle devrait indiquer le nom du promoteur, l'identité de chaque produit expérimental (c'est-à-dire le numéro de recherche, le nom chimique, le nom générique et les noms commerciaux approuvés lorsque la loi l'autorise et que le promoteur le souhaite) et la date de parution. Il est également suggéré de fournir un numéro d'édition et une référence au numéro et à la date de l'édition qu'elle remplace, ainsi que la date limite d'inclusion des données dans la version. Le cas échéant, une page de signature peut être incluse.

A.2.2 Déclaration de confidentialité

Le promoteur peut souhaiter inclure une déclaration demandant au chercheur et aux autres destinataires de traiter le document d'information comme un document confidentiel destiné uniquement à l'information et à l'utilisation du chercheur ou de l'établissement, du personnel du lieu du chercheur, des autorités réglementaires et du CEE/CEI.

A.3 Contenu de la brochure du chercheur

La BC devrait contenir les sections suivantes, avec des références bibliographiques (publications ou rapports) incluses à la fin de chaque chapitre, le cas échéant :

A.3.1 Table des matières

A.3.2 Résumé

Un bref résumé (n'excédant pas deux pages de préférence) devrait être fourni, mettant en évidence les informations physiques, chimiques, pharmaceutiques,

pharmacologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques, métaboliques et cliniques significatives disponibles qui sont pertinentes pour le stade de développement clinique du produit expérimental.

A.3.3 *Introduction*

Il convient de fournir une brève déclaration introductive contenant le nom chimique (et les noms génériques et commerciaux lorsqu'ils sont approuvés) des produits expérimentaux, tous les ingrédients actifs, la classe pharmacologique du ou des produits expérimentaux et sa position prévue dans cette classe (par exemple, avantages), la raison d'être de la recherche avec le ou les produits expérimentaux et la ou les indications prophylactiques, thérapeutiques ou diagnostiques anticipées. Enfin, la déclaration liminaire devrait présenter l'approche générale à suivre pour évaluer le produit expérimental.

A.3.4 *Propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques et formulation*

Il convient de fournir une description de la ou des substances du produit expérimental (y compris la formule chimique ou structurelle), ainsi qu'un bref résumé des propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques pertinentes.

Afin que des mesures de sécurité appropriées puissent être prises au cours de l'essai, une description de la ou des formulations à utiliser, y compris des excipients, devrait être fournie et justifiée si elle est cliniquement pertinente. Des instructions concernant le stockage et la manipulation des formes de dosage devraient également être données.

Toute similitude structurelle avec d'autres composés connus devrait être mentionnée.

A.3.5 *Études non cliniques*

Introduction

Les résultats de toutes les études non cliniques pertinentes de pharmacologie, de toxicologie, de pharmacocinétique et de métabolisme du produit expérimental devraient être fournis sous forme de résumé. Ce résumé devrait porter sur la méthodologie utilisée, les résultats et une discussion sur la pertinence des résultats pour le produit étudié et les éventuels effets défavorables et involontaires chez l'humain.

Les informations fournies peuvent comprendre les éléments suivants, le cas échéant, s'ils sont connus/disponibles :

- Espèces testées
- Nombre et sexe des animaux dans chaque groupe
- Dose unitaire (par exemple, milligramme/kilogramme [mg/kg])
- Intervalle de dosage
- Voie d'administration
- Durée du dosage
- Informations sur la distribution systémique
- Durée du suivi post-exposition

- Résultats, y compris les aspects suivants :
 - Nature et fréquence des effets pharmacologiques ou toxiques
 - Sévérité ou intensité des effets pharmacologiques ou toxiques
 - Délai d'apparition des effets
 - Réversibilité des effets
 - Durée des effets
 - Réponse en fonction de la dose

Le format tabulaire et les listes devraient être utilisés dans la mesure du possible pour améliorer la clarté de la présentation.

Les sections suivantes devraient présenter les résultats les plus importants des études, y compris la relation dose-réponse des effets observés, la pertinence pour l'humain et les aspects à étudier chez l'humain. Le cas échéant, il convient de comparer les résultats concernant les doses efficaces et non toxiques chez la même espèce animale (c'est-à-dire que l'index thérapeutique devrait être discuté). La pertinence de ces informations pour le dosage proposé chez l'humain devrait être abordée. Dans la mesure du possible, les comparaisons devraient être effectuées en matière de concentrations dans le sang ou les tissus ou de dose équivalente chez l'humain plutôt qu'en mg/kg.

(a) *Pharmacologie non clinique*

Il convient d'inclure un résumé des aspects pharmacologiques du produit expérimental et, le cas échéant, de ses métabolites significatifs étudiés chez l'animal. Ce résumé devrait intégrer les études qui évaluent l'activité thérapeutique potentielle (par exemple, les modèles d'efficacité, la liaison aux récepteurs et la spécificité) ainsi que celles qui évaluent l'innocuité (par exemple, les études spéciales visant à évaluer les actions pharmacologiques autres que l'effet ou les effets thérapeutiques prévus).

(b) *Pharmacocinétique et métabolisme des produits chez l'animal*

Un résumé de la pharmacocinétique, de la transformation biologique et de l'élimination du produit expérimental chez toutes les espèces étudiées devrait être fourni. La discussion des résultats devrait porter sur l'absorption et la biodisponibilité locale et systémique du produit expérimental et de ses métabolites, ainsi que sur leur relation avec les résultats pharmacologiques et toxicologiques chez les espèces animales.

(c) *Toxicologie*

Un résumé des effets toxicologiques constatés dans les études pertinentes menées sur différentes espèces animales devrait être décrit sous les rubriques suivantes, le cas échéant :

- Toxicité à dose unique
- Toxicité à doses répétées
- Génotoxicité
- Cancérogénicité
- Toxicité pour la reproduction et le développement

- Tolérance locale
- Autres études de toxicité

A.3.6 Effets sur l'humain

Introduction

Une discussion approfondie des effets connus du ou des produits expérimentaux chez l'humain devrait être fournie, y compris des informations sur la pharmacocinétique, le métabolisme, la pharmacodynamique, la réponse en fonction de la dose, l'innocuité, l'efficacité et d'autres activités pharmacologiques. Dans la mesure du possible, il convient de fournir un résumé de chaque essai clinique achevé et des essais en cours pour lesquels on dispose de résultats intermédiaires susceptibles d'éclairer l'évaluation de l'innocuité. Il convient également de fournir des informations sur les résultats de toute utilisation du ou des produits expérimentaux autre que les essais cliniques, tels que l'expérience acquise lors de la commercialisation.

(a) Pharmacocinétique et métabolisme du produit chez l'humain

Il convient de présenter un résumé des informations sur la pharmacocinétique du ou des produits expérimentaux, y compris les éléments suivants, s'ils sont disponibles :

- Pharmacocinétique (y compris le métabolisme, le cas échéant, l'absorption, la liaison aux protéines plasmatiques, la distribution et l'élimination)
- Biodisponibilité du produit expérimental (absolue, si possible, et/ou relative) à l'aide d'une forme galénique de référence
- Sous-groupes de population (par exemple, sexe, âge et fonctions organiques altérées)
- Interactions (par exemple, interactions produit-produit et effets de l'alimentation)
- Autres données pharmacocinétiques (par exemple, résultats d'études de population réalisées dans le cadre d'essais cliniques)

(b) Innocuité et efficacité

Il convient de fournir un résumé des informations relatives à l'innocuité, à la pharmacodynamie, à l'efficacité et à la relation dose-réponse du ou des produits expérimentaux (y compris les métabolites, le cas échéant) qui ont été obtenues lors d'essais précédents chez l'humain (volontaires sains et/ou patients). Les implications de ces informations devraient être discutées. Dans les cas où un certain nombre d'essais cliniques ont été réalisés, l'utilisation de résumés de l'innocuité et de l'efficacité de plusieurs essais par indications dans des sous-groupes peut fournir une présentation claire des données. Des résumés tabulaires des réactions indésirables aux médicaments, y compris des informations sur leur fréquence et leur nature pour tous les essais cliniques (y compris pour toutes les indications étudiées) seraient utiles. Les

différences importantes dans les profils/incidences des réactions indésirables aux médicaments entre les indications ou les sous-groupes devraient être discutées.

La BC devrait fournir une description des risques possibles et des réactions indésirables à prévoir sur la base des expériences antérieures avec le produit à l'étude et avec les produits apparentés. Il convient également de décrire les précautions ou la surveillance particulière à mettre en œuvre dans le cadre de l'utilisation expérimentale du ou des produits.

(c) Expérience après la mise en marché

La BC devrait identifier les pays dans lesquels le produit expérimental a été commercialisé ou approuvé. Toute information importante découlant de l'utilisation commercialisée devrait être résumée (par exemple, formulations, dosages, voies d'administration, réactions indésirables). La BC devrait également identifier tous les pays dans lesquels le produit expérimental n'a pas reçu d'approbation/d'enregistrement pour la commercialisation ou a été retiré de la commercialisation/de l'enregistrement.

A.3.7 Résumé des données et des orientations

Cette section devrait fournir une discussion globale des données cliniques et non cliniques et devrait résumer les informations provenant de diverses sources sur différents aspects du ou des produits expérimentaux, dans la mesure du possible. De cette manière, le chercheur peut obtenir l'interprétation la plus informative des données disponibles et une évaluation des implications de ces informations pour les futurs essais cliniques.

Le cas échéant, les rapports publiés sur les produits connexes devraient être examinés. Cela pourrait aider le chercheur à anticiper les réactions indésirables aux médicaments ou d'autres problèmes dans les essais cliniques.

L'objectif global de cette section est de permettre au chercheur de bien comprendre les risques et les réactions indésirables possibles, ainsi que les tests, observations et précautions spécifiques qui peuvent être nécessaires dans le cadre d'un essai clinique. Cette compréhension devrait être fondée sur les informations physiques, chimiques, pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques disponibles sur les produits expérimentaux. Il convient également de fournir au chercheur clinique des conseils sur la reconnaissance et le traitement d'un éventuel surdosage et de réactions médicamenteuses indésirables, fondés sur l'expérience clinique et non clinique antérieure et sur la pharmacologie du produit expérimental.

Annexe B. PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE ET MODIFICATION(S) AU PROTOCOLE

Les essais cliniques devraient être décrits dans un protocole clair, concis et réalisable sur le plan opérationnel. Le protocole devrait être conçu de manière à minimiser la complexité inutile et à atténuer ou éliminer les risques importants pour les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'essai, ainsi que pour la fiabilité des données. Les processus d'élaboration des protocoles devraient intégrer la contribution des parties intéressées, le cas échéant. L'intégration d'une capacité d'adaptation dans le protocole, par exemple en incluant des fourchettes acceptables pour des dispositions spécifiques du protocole, peut réduire le nombre de déviations ou, dans certains cas, la nécessité d'une modification au protocole. Cette adaptabilité ne devrait pas nuire à la sécurité des participants ni à la validité scientifique de l'essai. Pour de plus amples informations, veuillez consulter les documents ICH E8(R1), Considérations générales relatives aux études cliniques, ICH E9 Principes statistiques applicables aux essais cliniques et ICH E9(R1), Addendum sur les estimands et l'analyse de sensibilité dans les essais cliniques à la ligne directrice sur les principes statistiques applicables essais cliniques,.

Le contenu d'un protocole d'essai devrait généralement comprendre les points suivants, qui peuvent varier en fonction de la conception de l'essai. Les informations spécifiques au lieu du chercheur peuvent être fournies sur une ou plusieurs pages distinctes du protocole ou faire l'objet d'un accord séparé, et certaines des informations énumérées ci-dessous peuvent figurer dans d'autres documents référencés dans le protocole, tels que la brochure du chercheur.

B.1 Informations générales

- B.1.1 Titre du protocole, numéro d'identification unique du protocole et date. Toute modification devrait également porter les numéros et les dates de modification.
- B.1.2 Nom et adresse du promoteur.
- B.1.3 Nom et titre des personnes autorisées à signer le protocole et les modifications au protocole pour le promoteur.

B.2 Renseignements généraux

- B.2.1 Nom et description des produits expérimentaux.
- B.2.2 Résumé des résultats d'études non cliniques susceptibles d'avoir une importance clinique et d'essais cliniques pertinents pour l'essai.
- B.2.3 Résumé des risques et bénéfices connus et potentiels, le cas échéant, pour les participants humains.
- B.2.4 Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du régime posologique et des périodes de traitement.

- B.2.5 Une déclaration selon laquelle l'essai sera mené conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables.
- B.2.6 Description de la population à étudier.
- B.2.7 Références à la littérature et aux données qui sont pertinentes pour l'essai et qui fournissent le contexte de l'essai.

B.3 Objectifs et but de l'essai

Une description claire des objectifs scientifiques et du but de l'essai. Informations sur les estimands, lorsqu'ils sont définis (voir ICH E9[R1]).

B.4 Conception de l'essai

L'intégrité scientifique de l'essai et la fiabilité de ses résultats dépendent en grande partie de sa conception. La description de la conception de l'essai devrait comprendre

- B.4.1 Un énoncé spécifique des critères d'évaluation principaux et des critères d'évaluation secondaires, le cas échéant, qui seront mesurés au cours de l'essai.
- B.4.2 Une description du type et de la conception de l'essai à réaliser (par exemple, double insu, contrôlé par placebo, conception parallèle, conception adaptative, plateforme/parapluie/panier, essais avec des éléments décentralisés) et un schéma de la conception, des processus et des étapes de l'essai.
- B.4.3 Une description des mesures prises pour minimiser/éviter les biais, y compris :
 - (a) Randomisation
 - (b) Insu
- B.4.4 Une description des produits expérimentaux, de la posologie et du régime posologique du ou des produits expérimentaux, y compris une description de la forme galénique, de l'emballage et de l'étiquetage.
- B.4.5 Instructions de préparation (par exemple, reconstitution) et d'administration, le cas échéant, sauf si elles sont décrites ailleurs.
- B.4.6 Une description du calendrier des événements (par exemple, les visites, les interventions et les évaluations).
- B.4.7 La durée prévue de la participation du participant à l'essai et une description de la séquence et de la durée de toutes les périodes d'essai, y compris le suivi, le cas échéant.

- B.4.8 Description des « règles d'arrêt » ou des « critères d'interruption » et de l'« ajustement de la dose » ou de l'« interruption de la dose » pour des participants individuels, pour des parties de l'essai ou pour l'ensemble de l'essai.
- B.4.9 Processus de comptabilisation pour les produits expérimentaux, y compris les placebos et les autres comparateurs, le cas échéant.
- B.4.10 Maintien d'une liste des codes de randomisation des traitements et des processus de rupture des codes.

B.5 Sélection des participants

- B.5.1 Critères d'inclusion des participants.
- B.5.2 Critères d'exclusion des participants.
- B.5.3 Mécanisme de présélection, le cas échéant, et de sélection des participants.

B.6 Arrêt de l'intervention et retrait du participant de l'essai

Le chercheur peut décider d'exclure le participant de l'essai. Inversement, le participant peut décider de se retirer de l'essai ou d'arrêter le traitement avec le produit expérimental (voir les points 2.8.10[l], 2.8.10[m] et 2.9.1). Le protocole devrait spécifier :

- (a) Quand et comment cesser le traitement des participants à l'essai ou au produit expérimental;
- (b) Le type et le calendrier des données à collecter pour les participants qui se sont retirés ou pour qui on a cessé le traitement, y compris le processus de traitement des données, conformément aux exigences réglementaires applicables;
- (c) La question de savoir si les participants devraient être remplacés et comment ils devraient l'être;
- (d) Le suivi des participants qui ont cessé d'utiliser le produit expérimental.

B.7 Traitement et interventions pour les participants

- B.7.1 Les traitements à administrer, y compris les noms de tous les produits, les doses, les schémas d'administration, les critères d'ajustement de la dose, la voie/mode d'administration et les périodes de traitement, y compris les périodes de suivi pour les participants de chaque groupe de traitement ou de produit expérimental.
- B.7.2 Médications/traitements autorisés (y compris les médicaments concomitants et de secours) et interdits avant ou pendant l'essai.

B.7.3 Stratégies de surveillance de l'adhésion du participant au traitement.

B.8 Évaluation de l'efficacité

B.8.1 Spécification des paramètres d'efficacité, le cas échéant.

B.8.2 Méthodes et calendrier d'évaluation, d'enregistrement et d'analyse des paramètres d'efficacité. Lorsque des comités liés à l'essai (par exemple, des comités indépendants de surveillance des données [CISD]/des comités d'arbitrage) sont utilisés pour évaluer les données d'efficacité, les processus, le calendrier et les activités de ces comités devraient être décrits dans le protocole ou dans un document distinct.

B.9 Évaluation de l'innocuité

B.9.1 Spécification des paramètres de sécurité.

B.9.2 Les méthodes, l'étendue et le calendrier d'enregistrement et d'évaluation des paramètres de sécurité. Lorsque des comités liés à l'essai (p. ex. CISD) sont utilisés pour évaluer les données de sécurité, les processus, le calendrier et les activités devraient être décrits dans le protocole ou dans un document séparé.

B.9.3 Processus pour l'obtention de rapports sur les incidents thérapeutiques et pour l'enregistrement et la déclaration de ces incidents.

B.9.4 Le type et la durée du suivi des participants après des incidents thérapeutiques et d'autres événements tels que des grossesses.

B.10 Considérations statistiques

B.10.1 Une description des méthodes statistiques à employer, y compris le calendrier et l'objectif de toute analyse intermédiaire prévue et les critères statistiques pour l'arrêt de l'essai.

B.10.2 Le nombre de participants prévus et la raison du choix de la taille de l'échantillon, y compris les réflexions ou les calculs sur la puissance de l'essai et la justification clinique.

B.10.3 Le niveau de signification à utiliser ou le seuil de réussite de la probabilité postérieure dans une conception bayésienne.

B.10.4 La sélection des participants à inclure dans les analyses prévues, une description des méthodes statistiques à employer et des processus de traitement des événements intercurrents et de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou erronées. Ils devraient être alignés sur les estimands cibles, lorsqu'ils sont définis (voir ICH E9[R1]).

- B.10.5 Déclaration selon laquelle tout écart par rapport au plan d'analyse statistique sera décrit et justifié dans le rapport d'essai clinique.

B.11 Accès direct aux documents sources

Le promoteur devrait s'assurer qu'il est spécifié dans le protocole ou dans tout autre accord documenté que les chercheurs, établissements ou fournisseurs de services autoriseront la surveillance, les audits, les inspections réglementaires et, conformément aux exigences réglementaires applicables, l'examen par le comité d'examen de l'établissement/comité d'éthique indépendant (CEE/CEI) de l'essai, en donnant un accès direct aux documents sources.

B.12 Contrôle et assurance de la qualité

- B.12.1 Description des facteurs essentiels à la qualité identifiés, des risques associés et des stratégies d'atténuation des risques dans l'essai, à moins qu'ils ne soient documentés ailleurs.
- B.12.2 Résumé des méthodes de surveillance qui font partie du processus de contrôle de la qualité de l'essai clinique.
- B.12.3 Description de la processus de traitement des cas de non-conformité au protocole ou aux BPC.

B.13 Éthique

Description des considérations éthiques relatives à l'essai.

B.14 Traitement des données et archivage

- B.14.1 Spécification des données à collecter et de la méthode de collecte. Le cas échéant, des détails supplémentaires devraient figurer dans un document relatif à l'essai clinique.
- B.14.2 L'identification des données à enregistrer directement dans les outils d'acquisition de données (c'est-à-dire sans enregistrement préalable écrit ou électronique des données) et considérées comme le document source.
- B.14.3 Une déclaration indiquant que les enregistrements devraient être conservés conformément aux exigences réglementaires applicables.

B.15 Financement et assurance

Le financement et l'assurance, s'ils ne font pas l'objet d'un accord distinct.

B.16 Politique de publication

Politique de publication, si elle ne fait pas l'objet d'un accord distinct.

Annexe C. DOCUMENTS ESSENTIELS POUR LA CONDUITE D'UN ESSAI CLINIQUE

C.1 Introduction

- C.1.1 De nombreux documents sont générés avant et pendant la conduite d'un essai clinique. La nature et l'étendue de ces documents générés et conservés dépendent de la conception de l'essai, de sa conduite, de l'application d'approches proportionnées aux risques et de l'importance et de la pertinence de chaque document pour l'essai.
- C.1.2 Pour déterminer quels documents sont essentiels, il faut tenir compte des conseils donnés dans la présente annexe.
- C.1.3 Les documents essentiels permettent et contribuent à l'évaluation de la conduite d'un essai en ce qui concerne la conformité du chercheur et du promoteur aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables, ainsi que la fiabilité des résultats obtenus. Les documents essentiels sont utilisés dans le cadre de la supervision exercée par le chercheur et le promoteur (y compris la surveillance) de l'essai. Ils sont utilisés par la fonction d'audit indépendant du promoteur et lors des inspections des autorités réglementaires pour évaluer la conduite de l'essai et la fiabilité de ses résultats. Certains documents essentiels peuvent également être examinés par le comité d'examen de l'établissement/comité d'éthique indépendant (CEE/CEI) conformément aux exigences réglementaires applicables. Le chercheur ou l'établissement devrait avoir accès aux documents essentiels générés par le chercheur ou l'établissement avant et pendant la conduite de l'essai et être en mesure de les conserver conformément aux exigences réglementaires applicables.

C.2 Gestion des documents essentiels

- C.2.1 Les documents devraient être identifiables et contrôlés par version (le cas échéant) et devraient inclure les auteurs, les réviseurs et les approbateurs, le cas échéant, ainsi que la date et la signature (électronique ou physique), si nécessaire.
- C.2.2 Pour les activités transférées ou déléguées à des fournisseurs de services par le promoteur ou le chercheur ou l'établissement, respectivement, des dispositions devraient être prises pour l'accès et la gestion des documents essentiels tout au long de l'essai et pour leur conservation après l'achèvement de l'essai.
- C.2.3 Ces documents essentiels devraient être conservés dans les archives détenues par le promoteur et par le chercheur ou l'établissement pour leurs dossiers respectifs, ou y être référencés. Ces dépôts peuvent être désignés sous le nom de fiche maîtresse de l'essai (FME). Le dépôt détenu par le chercheur ou l'établissement peut également être appelé dossier du lieu du chercheur (DSC).
- C.2.4 Le promoteur et le chercheur ou l'établissement devraient tenir un dossier de l'endroit où se trouvent les documents essentiels, y compris les documents sources. Les systèmes de stockage utilisés pendant l'essai et pour l'archivage (quel que soit le type de support utilisé) devraient permettre l'identification appropriée, l'historique des versions, la recherche et l'extraction des documents de l'essai.

- C.2.5 Le promoteur et le chercheur ou l'établissement devraient veiller à ce que les documents essentiels soient collectés et archivés en temps utile, ce qui peut grandement contribuer à la bonne gestion d'un essai. Certains documents essentiels devraient généralement être en place avant le début de l'essai et peuvent être mis à jour ultérieurement au cours de l'essai.
- C.2.6 Le promoteur et le chercheur ou l'établissement devraient conserver les documents essentiels de manière à ce qu'ils restent complets, lisibles et facilement disponibles et qu'ils soient directement accessibles à la demande des autorités réglementaires, des moniteurs et des auditeurs. Les modifications apportées aux documents essentiels devraient être traçables.
- C.2.7 Le promoteur et le chercheur ou l'établissement devraient s'assurer de la conservation des documents essentiels nécessaires à l'exercice de leur responsabilité. Les documents originaux devraient généralement être conservés par la partie responsable qui les a produits.
- C.2.8 Pour s'acquitter de leurs responsabilités dans la conduite de l'essai, le promoteur et le chercheur ou l'établissement peuvent avoir besoin d'accéder aux documents essentiels pertinents de l'autre ou d'en obtenir des copies avant et pendant la conduite de l'essai. À la fin du procès, chaque partie devrait conserver ses documents essentiels (voir les sections 2.12.11 et 3.16.3[a]). L'emplacement de l'enregistrement peut varier au cours de l'essai en fonction de la nature du document. Par exemple, le chercheur peut accéder aux documents essentiels pertinents du promoteur (par exemple, les rapports sur les réactions indésirables graves inattendues [« SUSAR »]) via un portail fourni par le promoteur, et ces documents essentiels devraient être conservés par le chercheur ou l'établissement à la fin de l'essai.
- C.2.9 Lorsqu'une copie est utilisée pour remplacer définitivement le document essentiel original, elle devrait satisfaire aux exigences relatives aux copies certifiées.
- C.2.10 Certains documents sont généralement tenus et conservés uniquement par le promoteur (par exemple, ceux liés uniquement aux activités du promoteur telles que l'analyse des données) ou uniquement par le chercheur ou l'établissement (par exemple, ceux qui contiennent des renseignements confidentiels sur les participants). Certains documents peuvent être conservés par le promoteur ou le chercheur ou l'établissement.
- C.2.11 Il convient d'examiner attentivement le partage des documents lorsqu'il y a des considérations d'insu et lorsque les documents sont soumis à la loi applicable en matière de protection des données. Pour le partage des documents essentiels avec les fournisseurs de services, voir la section C.2.2.
- C.2.12 Certains documents essentiels peuvent ne pas être spécifiques à un essai, mais être liés au produit expérimental, aux installations ou aux processus et systèmes, y compris les systèmes informatisés, utilisés dans le cadre d'essais multiples et conservés en dehors des référentiels spécifiques à l'essai (par exemple, la brochure du chercheur, les accords généraux de services, les processus opérationnelles normalisées, les enregistrements de validation).

C.3 Caractère essentiel des documents de l'essai

C.3.1 Pour déterminer si un document est essentiel et devrait être conservé, il convient de tenir compte des critères ci-dessous. Cette évaluation, bien qu'importante, n'a pas à être documentée. Une liste de contenu structurée pour les dépôts de stockage peut être utilisée pour identifier prospectivement les documents essentiels. Un document essentiel :

- (a) Est un document soumis à l'autorité réglementaire ou au CEE/CEI ou délivré par eux, y compris la correspondance correspondante et les documents attestant des décisions réglementaires ou des approbations/opinions favorables;
- (b) Est une processus ou un plan spécifique à l'essai;
- (c) Est une correspondance pertinente ou de la documentation des réunions relatives aux discussions importantes ou aux décisions liées à l'essai qui ont été prises en ce qui concerne la conduite de l'essai et les processus utilisés;
- (d) Documente la conduite des processus d'essai pertinentes (par exemple, liste de contrôle du verrouillage de la base de données établie à partir des processus opérationnelles normalisées [PON] de gestion des données);
- (e) Documente les accords entre les parties et les accords d'assurance/indemnisation;
- (f) Documente la conformité aux exigences et aux conditions d'approbation de l'autorité réglementaire ou l'avis favorable du CEE/CEI;
- (g) Documente la composition et, le cas échéant, les fonctions, la correspondance et les décisions de tout comité impliqué dans l'approbation ou la conduite de l'essai.
- (h) Démontre qu'un système informatisé spécifique à l'essai est validé et que les systèmes non spécifiques à l'essai (par exemple, les systèmes informatisés pour la pratique clinique) ont été évalués comme étant adaptés à leur utilisation prévue dans l'essai;
- (i) Est un document autorisé/signé par le promoteur et/ou le chercheur pour confirmer l'examen ou l'approbation;
- (j) Est, le cas échéant, une documentation attestant des signatures/initiales du personnel qui entreprend des activités importantes liées à l'essai, par exemple en remplissant les outils d'acquisition de données;
- (k) Documente les informations fournies aux participants potentiels à l'essai et indique que le consentement éclairé des participants a été obtenu et conservé de manière appropriée;
- (l) Documente que le personnel du promoteur participant à la conduite de l'essai et les personnes exécutant en leur nom des activités importantes liées à l'essai

sont qualifiés, de par leur éducation, leur formation et leur expérience, pour exercer leurs activités;

- (m) Documente que le chercheur et les personnes auxquelles il a délégué des activités importantes liées à l'essai sont qualifiés par leur éducation, leur formation et leur expérience pour entreprendre leurs activités, en particulier lorsque celles-ci ne font pas partie de leur rôle habituel;
- (n) Contient les données ainsi que les métadonnées pertinentes qui seraient nécessaires pour permettre une évaluation appropriée de la conduite de l'essai;
- (o) Est un document relatif à la supervision par le promoteur ou le chercheur de la sécurité des participants à l'essai pendant l'essai, y compris le respect des exigences en matière de rapports d'innocuité entre les promoteurs et les chercheurs, les autorités réglementaires et les CEE/CEI, et à l'information des participants à l'essai sur la sécurité, le cas échéant;
- (p) Documente que les fournisseurs de services sont dûment qualifiés pour mener à bien les activités qui leur sont déléguées ou transférées;
- (q) Documente que les activités de laboratoire et les autres tests utilisés dans le cadre de l'essai sont adaptés à l'objectif visé;
- (r) Documente la supervision par le promoteur de la sélection du lieu du chercheur, de la surveillance et de l'audit de l'essai, le cas échéant, et fournit des informations sur les problèmes, les cas de non-conformité et les déviations détectées, ainsi que sur la mise en œuvre d'actions correctives et préventives;
- (s) Documente le respect du protocole et/ou des processus de gestion et d'analyse statistique des données et la production de tout rapport intermédiaire et du rapport final;
- (t) Documente la collecte, la chaîne de conservation, le traitement, l'analyse et la conservation ou la destruction des échantillons biologiques;
- (u) Fournit des informations pertinentes sur le produit expérimental et son étiquetage;
- (v) Fournit des informations sur l'expédition, le stockage, l'emballage, la distribution, la randomisation et l'insu du produit expérimental;
- (w) Fournit, le cas échéant, des informations sur la traçabilité et la comptabilisation du produit expérimental, depuis sa sortie du fabricant jusqu'à sa distribution, son administration aux participants à l'essai, son retour et sa destruction ou une autre forme d'élimination;
- (x) Fournit des informations sur l'identité et la qualité du produit expérimental utilisé dans l'essai;
- (y) Documente les processus et les activités liés à la levée de l'insu;

- (z) Documente le processus de recrutement, de sélection préalable à l'essai et de consentement des participants à l'essai, ainsi que leur identité et leur inscription chronologique, le cas échéant;
 - (aa) Documente l'existence des participants à l'essai et justifie l'intégrité des données recueillies dans le cadre de l'essai. Comprend des documents sources relatifs à l'essai, aux traitements médicaux et à l'histoire des participants à l'essai;
 - (bb) Définit les processus/pratiques mis en place en cas de violation de la sécurité afin de protéger les droits, la sécurité et le bien-être des participants ainsi que l'intégrité des données.
- C.3.2 En appliquant les critères de la section C.3.1, les documents d'essai considérés comme essentiels sont énumérés dans le tableau des documents essentiels et devraient être conservés lorsqu'ils sont produits. Ce tableau n'est pas une liste exhaustive et d'autres documents relatifs à l'essai peuvent également être considérés comme essentiels par le promoteur ou le chercheur.
- C.3.3 Pour certains documents d'essai figurant dans le tableau des documents essentiels, leur présence et leur nature dépendent de la conception et de la conduite de l'essai, ainsi que de la gestion proportionnée aux risques de l'essai, et ils peuvent ne pas être produits.

Tableau des documents essentiels	
Si ces documents sont produits, ils sont considérés comme essentiels et devraient être conservés (voir les sections C3.1 et C3.2).	
<i>Remarque : Un astérisque (*) identifie les documents essentiels qui devraient généralement être en place avant le début de l'essai (voir section C2.5).</i>	
Brochure du chercheur ou brochure d'information de base sur le produit (par exemple, résumé des caractéristiques du produit, dépliant des renseignements sur le médicament ou étiquetage)*	
Protocole signé* et modifications ultérieures au cours de l'essai	
Approbation/opinion favorable du CEE/CEI, datée et documentée, des informations fournies au CEE/CEI*	
Composition du CEE/CEI*	
Autorisation, approbation ou notification du protocole* et des modifications ultérieures au cours de l'essai (le cas échéant) par les autorités réglementaires	
Formulaires de consentement éclairé signés et datés	
Liste des codes d'identification des participants et registre d'inscription complétés	

Tableau des documents essentiels Si ces documents sont produits, ils sont considérés comme essentiels et devraient être conservés (voir les sections C3.1 et C3.2). <i>Remarque : Un astérisque (*) identifie les documents essentiels qui devraient généralement être en place avant le début de l'essai (voir section C2.5).</i>
- Déclaration au promoteur, par le chercheur initial, des incidents thérapeutiques graves (ITG) et des rapports y afférents, le cas échéant - Déclaration par le promoteur et/ou le chercheur, le cas échéant, aux autorités réglementaires et aux CEE/CEI des réactions indésirables graves et inattendues (« SUSAR ») et d'autres informations relatives à l'innocuité - Notification par le promoteur aux chercheurs des informations relatives à l'innocuité, le cas échéant
Rapports intermédiaires ou annuels à l'intention du CEE/CEI et des autorités réglementaires (le cas échéant)
Documents sources
Données et métadonnées pertinentes (y compris la documentation des corrections de données) dans les outils d'acquisition de données
Rapport final au CEE/CEI et aux autorités réglementaires, le cas échéant
Rapports intermédiaires (le cas échéant) et finaux sur les essais cliniques
Échantillon d'outils d'acquisition de données (par exemple, formulaires de rapport de cas [FRC], journaux, évaluations des résultats cliniques, y compris les résultats rapportés par les patients) qui sont fournis au chercheur ou au CEE/CEI*
Exemple d'informations données aux participants à l'essai* - Documents relatifs au consentement éclairé (y compris toutes les traductions applicables) - Toute autre information documentée (par exemple, les instructions d'utilisation d'un produit expérimental ou d'un dispositif) - Annonce pour le recrutement des participants
Entente entre les parties sur les aspects financiers de l'essai*
Déclaration d'assurance*
Entente signée entre les parties concernées*, par exemple : • Chercheur ou l'établissement et promoteur • Chercheur ou l'établissement et fournisseurs de services • Promoteur et fournisseurs de services • Promoteur et membres du CISD ou du comité d'adjudication
Documentation de la sélection, de l'évaluation* et de la supervision des fournisseurs de services menant d'importantes activités liées à l'essai
Documents pertinents attestant des qualifications des chercheurs et des sous-chercheurs (par exemple, curriculum vitae) participant à la conduite de l'essai*
Dossiers de formation spécifiques à l'essai*
Documentation de la délégation des activités liées à l'essai par le chercheur*

Tableau des documents essentiels Si ces documents sont produits, ils sont considérés comme essentiels et devraient être conservés (voir les sections C3.1 et C3.2). <i>Remarque : Un astérisque (*) identifie les documents essentiels qui devraient généralement être en place avant le début de l'essai (voir section C2.5).</i>
Feuille de signatures documentant les signatures et les initiales, à moins que seules des signatures électroniques soient utilisées (du chercheur et des personnes déléguées par le chercheur)* (peut être combinée avec la documentation de la délégation ci-dessus)
Valeurs/plages normales pour les processus médicaux/laboratoires/techniques et les tests inclus dans le protocole*
Certification ou accréditation ou autre documentation, y compris la validation (le cas échéant), pour confirmer l'adéquation des processus médicaux/de laboratoire/techniques/des essais utilisés pendant la conduite de l'essai*
Documentation relative au prélèvement, au traitement et à l'expédition des liquides corporels/échantillons de tissus
Documentation des conditions de conservation des liquides corporels/échantillons de tissus
Enregistrement des échantillons de liquides corporels/tissus conservés à la fin de l'essai
Échantillon d'étiquettes apposées sur les récipients du produit expérimental
Instructions pour la manipulation des produits expérimentaux et du matériel lié à l'essai (si elles ne figurent pas dans le protocole ou la brochure du chercheur), par exemple, manuel de pharmacie*
Documents d'expédition des produits expérimentaux et du matériel lié à l'essai*
Certificats d'analyse des produits expérimentaux expédiés*
Responsabilité des produits expérimentaux sur le lieu du chercheur
Documentation des conditions de stockage du produit expérimental, y compris pendant le transport
Documents de réétiquetage du produit expérimental sur le lieu du chercheur
Documentation relative à la destruction du produit expérimental ou à une autre forme d'élimination
Processus de décodage d'urgence pour les essais en insu*
Liste principale de randomisation*
Instructions pour l'utilisation d'importants systèmes spécifiques à l'essai (par exemple, manuel d'utilisation des technologies de réponse interactive [TRI], manuel du FRC électronique [FRCe])*
Documents démontrant que le matériel utilisé pour les activités importantes de l'essai (par exemple, maintenance et étalonnage) est adapté à l'objectif visé*
Documentation sur l'attribution et le décodage des traitements

Tableau des documents essentiels

Si ces documents sont produits, ils sont considérés comme essentiels et devraient être conservés (voir les sections C3.1 et C3.2).

Remarque : Un astérisque () identifie les documents essentiels qui devraient généralement être en place avant le début de l'essai (voir section C2.5).*

Le registre de dépistage des participants dûment rempli

Rapports de surveillance des lieux (y compris la sélection des lieux*, le lancement*, la routine et la clôture)

Rapports de surveillance centralisée

Documentation et rapports de non-conformité, y compris les déviations au protocole et les actions correctives et préventives

Documentation des communications et réunions pertinentes

Certificat d'audit

Documentation relative à la finalisation des données pour l'analyse (par exemple, résolution des requêtes, réconciliation des RIG, rapports de contrôle de qualité, codage, ensembles de données de sortie)

Documentation de la validation du système informatisé spécifique à l'essai (par exemple, spécifications, tests, rapport de validation, contrôle des modifications)*

Documentation relative à l'évaluation de l'adaptation à l'objectif visé des systèmes informatisés non spécifiques à l'essai (par exemple, les systèmes informatisés de pratique clinique)*

Documentation relative aux considérations statistiques et à l'analyse (par exemple, calculs de la taille de l'échantillon*, décisions relatives aux ensembles d'analyse, ensembles de données d'analyse, programmes d'analyse, documentation et résultats du contrôle de la qualité)

Plans et processus spécifiques à l'essai (par exemple, gestion des risques*, surveillance*, sécurité*, gestion des données*, validation des données* et analyse statistique)

Processus*, procès-verbaux des réunions et présentations aux CISC ou comité d'adjudication

GLOSSAIRE

Accès direct

Autorisation d'examiner, d'analyser et de vérifier les documents qui sont importants pour l'évaluation d'un essai clinique et qui peuvent être effectués sur place ou à distance. Toute partie (par exemple, les autorités réglementaires nationales et étrangères, les moniteurs et les auditeurs du promoteur) ayant un accès direct devrait prendre des précautions raisonnables, dans les limites des exigences réglementaires applicables, pour préserver la confidentialité de l'identité des participants et de leurs données, ainsi que des informations exclusives du promoteur.

Assentiment

Accord explicite d'un mineur pour participer à un essai clinique. L'absence d'expression d'un accord ou d'un désaccord ne devrait pas être interprétée comme un assentiment.

Assurance qualité (AQ)

Toutes les actions planifiées et systématiques mises en place pour garantir que l'essai est réalisé et que les données sont produites, documentées (enregistrées) et communiquées conformément aux BPC et aux exigences réglementaires applicables.

Audit

Examen systématique et indépendant des activités et des documents liés à l'essai par le promoteur, le fournisseur de services (y compris l'organisme de recherche sous contrat [ORC]) ou l'établissement, afin de déterminer si les activités évaluées liées à l'essai ont été menées et si les données ont été enregistrées, analysées et rapportées avec exactitude conformément au protocole, aux processus opérationnelles normalisées (PON) applicables, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires en vigueur.

Autorités réglementaires

Organismes ayant le pouvoir de réglementer, y compris ceux qui examinent les protocoles et les données cliniques soumis et ceux qui effectuent des inspections. Ces organismes sont parfois appelés autorités compétentes.

Bonnes pratiques cliniques (BPC)

Norme relative à la planification, au lancement, à la réalisation, à l'enregistrement, à la surveillance, à l'évaluation, à l'analyse et à la communication des essais cliniques, qui garantit que les données et les résultats communiqués sont fiables et que les droits, la sécurité et le bien-être des participants à l'essai sont protégés.

Brochure du chercheur (BC)

Une compilation des données cliniques et non cliniques sur les produits expérimentaux qui sont pertinentes pour l'étude des produits expérimentaux chez les participants humains (voir annexe A).

Chercheur

Personne responsable de la conduite de l'essai clinique, y compris les participants à l'essai dont elle est responsable pendant la conduite de l'essai. Si un essai est mené par une équipe de personnes, le chercheur est le responsable de l'équipe et peut être appelé chercheur principal. Lorsque le présent guide fait référence à un chercheur/un établissement, il décrit les attentes qui peuvent s'appliquer au chercheur ou à l'établissement dans certaines régions. Lorsque les exigences réglementaires applicables le requièrent, le terme « chercheur » devrait être lu comme « chercheur et/ou établissement »

Chercheur coordinateur

Un chercheur chargé de la coordination des chercheurs de différents lieux participant à un essai multicentrique.

Certificat d'audit

Une déclaration de confirmation par l'auditeur qu'un audit a eu lieu.

Code d'identification du participant à l'essai

Identifiant unique attribué à chaque participant à l'essai pour protéger l'identité du participant et utilisé à la place du nom du participant lorsque le chercheur rapporte des incidents thérapeutiques et/ou d'autres données liées à l'essai.

Comité d'examen de l'établissement (CEE)/Comité d'éthique indépendant (CEI)

Organisme indépendant (comité d'examen ou comité de l'établissement, régional, national ou supranational) constitué de professionnels médicaux et de membres non médicaux dont la responsabilité est d'assurer la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants humains à un essai et de donner au public l'assurance de cette protection, notamment en examinant et en approuvant/en donnant un avis favorable sur le protocole de l'essai, l'aptitude du ou des chercheurs, les installations, les méthodes et le matériel à utiliser pour obtenir et documenter le consentement éclairé des participants à l'essai. Le statut juridique, la composition, la fonction, les opérations et les exigences réglementaires concernant le CEE/CEI peuvent varier d'un pays à l'autre, mais devraient permettre au CEE/CEI d'agir en accord avec les BPC décrites dans la présente ligne directrice.

Comité indépendant de surveillance des données (CISD)

Un comité indépendant de surveillance des données (par exemple, un comité de surveillance des données sur l'innocuité) qui peut être mis en place par le promoteur pour évaluer à intervalles réguliers l'avancement d'un essai clinique, les données sur l'innocuité et les données d'efficacité pertinentes, et pour recommander au promoteur de poursuivre, de modifier ou d'interrompre un essai.

Comparateur

Un produit expérimental ou commercialisé, c'est-à-dire un contrôle actif ou un placebo, utilisé comme référence dans un essai clinique.

Confidentialité

Prévention de la divulgation à des personnes non autorisées des informations exclusives d'un promoteur ou de l'identité d'un participant ou de ses informations confidentielles.

Conformité (en ce qui concerne les essais)

Respect des exigences liées à l'essai, des exigences des BPC et des exigences réglementaires applicables.

Consentement éclairé

Processus par lequel un participant ou son représentant légalement acceptable confirme volontairement sa volonté de participer à un essai après avoir été informé et avoir eu la possibilité de discuter de tous les aspects de l'essai qui sont pertinents pour la décision du participant d'y participer. Différentes approches peuvent être utilisées pour fournir des informations et discuter de l'essai. Il peut s'agir, par exemple, de fournir des textes dans différents formats, des images et des vidéos et d'utiliser le téléphone ou la vidéoconférence avec le personnel du lieu du chercheur. Le consentement éclairé est documenté au moyen d'un formulaire de consentement éclairé écrit (papier ou électronique), signé et daté. L'obtention du consentement à distance peut être envisagée le cas échéant.

Contrôle de la qualité (CQ)

Techniques et activités opérationnelles mises en œuvre pour vérifier que les exigences de qualité des activités liées à l'essai ont été respectées.

Copie certifiée

Une copie (quel que soit le type de support utilisé) du document original dont il a été vérifié (c'est-à-dire par une signature datée ou par la génération d'un processus validé) qu'elle contient les mêmes informations que l'original, y compris les métadonnées pertinentes, le cas échéant.

Documents essentiels

Les documents essentiels sont les documents et les données (et les métadonnées pertinentes), quel que soit leur format, associés à un essai clinique, qui facilitent la gestion continue de l'essai et permettent collectivement d'évaluer les méthodes utilisées, les facteurs influant sur l'essai et les mesures prises pendant la conduite de l'essai afin de déterminer la fiabilité des résultats obtenus et de vérifier que l'essai a été mené conformément aux BPC et aux exigences réglementaires applicables (voir l'annexe C).

Documents sources

Documents ou données originaux (y compris les métadonnées pertinentes) ou copies certifiées des documents ou données originaux, quel que soit le support utilisé. Il peut s'agir des dossiers médicaux/de santé, des notes/des dossiers des participants à l'essai; des données fournies/saisies par les participants à l'essai (par exemple, les résultats électroniques rapportés par les patients [« ePRO »]); des dossiers des professionnels de la santé provenant des

pharmacies, des laboratoires et d'autres installations participant à l'essai clinique; et des données provenant d'instruments automatisés, tels que les dispositifs portés sur soi et les capteurs.

Entente

Document ou ensemble de documents décrivant les détails de tout arrangement relatif à la délégation ou au transfert, à la distribution ou au partage d'activités et, le cas échéant, aux questions financières entre deux ou plusieurs parties. Cela peut prendre la forme d'un contrat. Le protocole peut servir de base à une entente.

Essai clinique

Toute investigation interventionnelle sur des participants humains visant à découvrir ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et/ou autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs produits expérimentaux, ou à identifier toute réaction indésirable à un ou à plusieurs produits expérimentaux, ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs produits expérimentaux dans le but d'en vérifier l'innocuité et/ou l'efficacité.

Essai multicentrique

Essai clinique mené selon un protocole unique, mais sur plusieurs lieux de recherche.

Établissement

Toute entité ou agence publique ou privée ou organisation médicale ou dentaire dans le cadre de laquelle des essais cliniques sont menés.

Étude non clinique

Études biomédicales ne portant pas sur des participants humains.

Exigences réglementaires applicables

Toute loi et tout règlement concernant la conduite d'essais cliniques de produits expérimentaux.

Formulaire de rapport de cas (FRC)

Outil d'acquisition de données conçu pour enregistrer les informations requises par le protocole et devant être communiquées par le chercheur au promoteur pour chaque participant à l'essai (voir **Outil d'acquisition de données**).

Incidents thérapeutiques et définitions relatives aux réactions indésirables :

Incidents thérapeutiques (IT) : Tout événement médical défavorable chez un participant à l'essai auquel on a administré le produit expérimental. L'incident thérapeutique n'a pas nécessairement de relation de cause à effet avec le traitement.

Réaction indésirables à une drogue (RID) :

- Dans le cadre de l'expérience clinique préalable à l'approbation d'un nouveau produit expérimental ou de ses nouvelles utilisations (en particulier parce que la ou les doses thérapeutiques peuvent ne pas être établies) : réponse défavorable et involontaire, telle qu'un signe (par exemple, des résultats de laboratoire), un symptôme ou une maladie liés à toute dose d'un médicament, lorsqu'une relation de cause à effet entre un médicament et un incidents thérapeutiques est une possibilité raisonnable. Le niveau de certitude quant à la relation entre la réaction indésirable et un produit expérimental varie. Si la RIM est suspectée d'être liée au produit expérimental avec un niveau élevé de certitude, il devrait être inclus dans les informations de référence sur l'innocuité (IRI) ou la brochure du chercheur (BC).
- Pour les médicaments commercialisés : une réaction nocive et non intentionnelle à un médicament qui se produit à des doses normalement utilisées chez l'humain pour la prophylaxie, le diagnostic ou la thérapie de maladies ou pour la modification d'une fonction physiologique.

(Voir ICH E2A, Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide.)

Réaction indésirable grave (RIG) : Tout événement médical défavorable considéré comme grave à n'importe quelle dose s'il :

- Cause le décès,
- Met la vie en danger,
- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante,
- Entraîne un handicap ou une incapacité persistante ou importante, ou
- Est une anomalie congénitale.

(voir ICH E2A)

Un événement médical important qui ne met pas immédiatement en jeu le pronostic vital ou n'entraîne pas le décès ou l'hospitalisation, qui peut mettre en danger le participant ou qui peut nécessiter une intervention pour éviter des conséquences graves (voir ICH E2A et E19) devrait généralement être considéré comme grave.

Réaction indésirable grave et inattendue (« SUSAR ») : une réaction indésirable qui répond à trois critères : suspectée, inattendue et grave.

- Suspectée : Il existe une possibilité raisonnable que le médicament soit à l'origine de la réaction indésirable.
- Inattendu : Réaction indésirable dont la nature ou la gravité ne correspond pas aux informations applicables sur le produit (par exemple, la brochure du chercheur ou d'autres documents conformes aux exigences réglementaires applicables; voir IRI).
- Grave : Voir ci-dessus pour RIG.

Informations de référence sur l'innocuité (IRI)

Contient une liste cumulative des réactions indésirables attendues pour le produit expérimental administré aux participants à un essai clinique. L'IRI est incluse dans la brochure du chercheur ou dans d'autres documents conformément aux exigences réglementaires applicables. Pour plus d'informations sur les IRI, voir le document ICH E2F, Rapports de mise à jour sur la pharmacovigilance relatifs aux produits en développement.

Inspection

L'acte par lequel une ou plusieurs autorités réglementaires procèdent à un examen officiel des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que l'autorité ou les autorités considèrent comme liés à l'essai clinique et qui peuvent être consultés sur le lieu du chercheur, dans les établissements du promoteur ou du fournisseur de services (y compris l'ORC), ou dans d'autres établissements jugés appropriés par l'autorité ou les autorités réglementaires. Certains aspects de l'inspection peuvent être effectués à distance.

Insu/masquage

Processus dans laquelle une ou plusieurs parties à l'essai ne sont pas informées de l'affectation du ou des traitements. Le simple insu signifie généralement que les participants ne sont pas au courant, et le double insu signifie généralement que les participants et les chercheurs et, le cas échéant, d'autres membres du personnel du lieu du chercheur ou du personnel du promoteur ne sont pas au courant de l'affectation des traitements.

Intégrité des données

L'intégrité des données comprend la mesure dans laquelle les données répondent aux critères clés d'attribution, de lisibilité, de contemporanéité, d'originalité, d'exactitude, d'exhaustivité, de sécurité et de fiabilité, de sorte que les données sont adaptées à l'objectif visé.

Métadonnées

Les informations contextuelles nécessaires à la compréhension d'un élément de données donné. Les métadonnées sont des informations structurées qui décrivent, expliquent ou facilitent la recherche, l'utilisation ou la gestion des données. Aux fins de la présente ligne directrice, les métadonnées pertinentes sont celles qui sont nécessaires pour permettre une évaluation appropriée de la conduite de l'essai.

Modification au protocole

Description documentée d'une ou plusieurs modifications apportées à un protocole.

Organisation de recherche sous contrat (ORC)

Voir Fournisseur de services.

Outil d'acquisition de données (OAD)

Outil papier ou électronique conçu pour collecter les données et les métadonnées associées auprès d'un auteur de données dans le cadre d'un essai clinique, conformément au protocole, et pour communiquer les données au promoteur.

L'auteur des données peut être un être humain (par exemple, le participant ou le personnel de l'essai), une machine (par exemple, les dispositifs portables et les capteurs) ou un système informatique à partir duquel le transfert électronique de données d'un système à un autre a été entrepris (par exemple, l'extraction de données d'un dossier médical électronique ou d'un système de laboratoire).

Les exemples d'OAD comprennent, sans s'y limiter, les FRC, les technologies de réponse interactive (TRI), les évaluations des résultats cliniques (ERC), y compris les résultats rapportés par les patients (RRP) et les dispositifs portables, quel que soit le support utilisé.

Participant à l'essai

Une personne qui participe à un essai clinique et qui est censée recevoir le ou les produits expérimentaux ou servir de contrôle. Dans ce guide, les termes « participant à l'essai » et « participant » sont utilisés de manière interchangeable.

Participants vulnérables

Les personnes dont la volonté de participer volontairement à un essai clinique peut être indûment influencée par l'attente, justifiée ou non, d'avantages liés à la participation ou d'une réaction de représailles de la part des membres supérieurs d'une hiérarchie en cas de refus de participer. Il s'agit par exemple des membres d'un groupe hiérarchisé, tels que les étudiants en médecine, en pharmacie, en médecine dentaire et en soins infirmiers, le personnel subalterne des hôpitaux et des laboratoires, les employés de l'industrie pharmaceutique, les membres des forces armées et les personnes détenues. Les autres participants vulnérables peuvent être des personnes en centre d'hébergement et de soins de longue durée, des chômeurs ou des personnes démunies, des patients en situation d'urgence, des groupes ethniques minoritaires, des sans-abri, des nomades, des réfugiés, des mineurs et des personnes incapables de donner leur consentement.

Piste de vérification

Dossiers de métadonnées qui permettent l'évaluation appropriée du déroulement des événements en recueillant des détails sur les actions (manuelles ou automatisées) effectuées en rapport avec la collecte d'informations et de données et, le cas échéant, avec les activités des systèmes informatisés. La piste de vérification devrait montrer les activités, la saisie initiale et les modifications apportées aux champs de données ou aux enregistrements, par qui, quand et, le cas échéant, pourquoi. Dans les systèmes informatisés, la piste de vérification devrait être sécurisée, générée par ordinateur et horodatée.

Plan de surveillance

Document décrivant la stratégie, les méthodes, les responsabilités et les exigences en matière de surveillance de l'essai.

Fournisseur de services

Personne ou organisation (commerciale, universitaire ou autre) fournissant un service utilisé par le promoteur ou le chercheur pour mener à bien les activités liées à l'essai.

Processus opérationnelles normalisées (PON)

Instructions détaillées et documentées visant à assurer l'uniformité de l'exécution d'une activité spécifique.

Produit expérimental

Forme pharmaceutique d'un principe actif ou d'un placebo testé ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris un produit bénéficiant d'une autorisation de mise en marché lorsqu'il est utilisé ou assemblé (formulé ou conditionné) d'une manière différente de la forme approuvée, ou lorsqu'il est utilisé pour une indication non approuvée, ou lorsqu'il est utilisé pour obtenir de plus amples informations sur une utilisation approuvée. Les produits expérimentaux devraient être considérés comme des synonymes de drogues, médicaments, produits médicaux, vaccins et produits biologiques.

Promoteur

Une personne, une entreprise, un établissement ou une organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion ou du financement d'un essai clinique. Un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs lorsque les exigences réglementaires le permettent. Tous les promoteurs ont les responsabilités d'un promoteur telles qu'elles sont définies dans la présente ligne directrice. Conformément aux exigences réglementaires applicables, les promoteurs peuvent décider de conclure un accord documenté définissant leurs responsabilités respectives. Lorsque l'entente documentée ne précise pas à quel promoteur une responsabilité donnée est attribuée, cette responsabilité incombe à tous les promoteurs.

Promoteur-chercheur

Une personne qui lance et conduit, seule ou avec d'autres, un essai clinique, et sous la direction immédiate de laquelle le produit expérimental est administré, délivré ou utilisé par un participant. Le terme ne comprend pas les personnes autres que les particuliers (par exemple, il ne comprend pas les sociétés ou les agences). Les obligations d'un promoteur-chercheur comprennent à la fois celles d'un promoteur et celles d'un chercheur.

Protocole

Document décrivant les objectifs, la conception, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation d'un essai. En général, le protocole présente également le contexte et la raison d'être de l'essai, mais ceux-ci peuvent être fournis dans d'autres documents référencés dans le protocole. Dans la ligne directrice ICH E6, le terme « protocole » fait référence au protocole et aux modifications au protocole.

Randomisation

Le processus consistant à inclure délibérément un élément de hasard lors de l'affectation des participants à des groupes recevant des traitements différents afin de réduire les biais.

Rapport d'audit

Un document décrivant la conduite et les résultats de l'audit.

Rapport d'essai /d'étude clinique (REC)

Description documentée d'un essai de tout produit expérimental mené sur des participants humains, dans laquelle la description clinique et statistique, les présentations et les analyses sont entièrement intégrées dans un rapport unique (voir ICH E3, Structure et contenu des rapports d'étude clinique).

Rapport intermédiaire d'essai/d'étude clinique

Rapport des résultats intermédiaires et de leur évaluation sur la base des analyses effectuées au cours d'un essai.

Rapport de surveillance

Un rapport documenté à la suite d'activités de surveillance sur les lieux ou centralisées.

Représentant légalement acceptable

Une personne ou un organe juridique ou autre autorisé par la loi applicable à consentir, au nom d'un participant potentiel, à la participation de ce dernier à l'essai clinique. Lorsqu'un représentant légalement acceptable donne son consentement au nom d'un participant potentiel, les activités liées au processus de consentement (et au renouvellement du consentement, le cas échéant) et, le cas échéant, les activités liées au retrait du consentement décrites dans la présente ligne directrice s'appliquent au représentant légalement acceptable du participant.

Signature

Marque, symbole ou inscription unique exécuté, adopté ou autorisé par une personne, conformément aux exigences réglementaires et/ou pratiques applicables, pour montrer l'expression de la volonté et permettre l'authentification du signataire (c'est-à-dire établir un degré élevé de certitude qu'un document a été signé par le signataire revendiqué). La signature peut être physique ou électronique.

Lieu du chercheur

Lieu où les activités liées à l'essai sont menées ou coordonnées sous la supervision du chercheur ou de l'établissement.

Sous-chercheur

Tout membre de l'équipe d'essai clinique désigné et supervisé par le chercheur pour effectuer des processus importantes liées à l'essai et/ou pour prendre des décisions importantes liées à l'essai (par exemple, les associés, les résidents, les chargés de recherche).

Surveillance

Action de superviser le déroulement d'un essai clinique et de veiller à ce que l'essai clinique soit mené, enregistré et rapporté conformément au protocole, aux PON, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables.

Témoin impartial

Une personne indépendante de l'essai, qui ne peut être injustement influencée par des personnes impliquées dans l'essai, qui assiste au processus de consentement éclairé si le participant ou son représentant légal ne sait pas lire, et qui lit le formulaire de consentement éclairé et toute autre information documentée fournie ou lue au participant et/ou à son représentant légal.

Validation des systèmes informatisés

Processus consistant à établir et à documenter que les exigences spécifiées d'un système informatisé peuvent être satisfaites de manière cohérente depuis la conception jusqu'à la mise hors service du système ou la transition vers un nouveau système. L'approche de la validation devrait se fonder sur une évaluation des risques qui prend en considération l'utilisation prévue du système et la possibilité qu'il ait une incidence sur la protection des participants à l'essai et sur la fiabilité des résultats de l'essai.