

**230.1**

**Règlement  
sur les médicaments  
au stade d'essai clinique**

du 18 novembre 1993



Office intercantonal de contrôle des médicaments, 3000 Berne 9



L'Assemblée des délégués, vu les articles 2, 8 et 13 de la Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments du 3 juin 1971,

arrête

## Dispositions générales

### Article Premier: But

Le présent règlement a pour but d'établir le contrôle des agents thérapeutiques au stade d'essai clinique, afin de garantir la protection des sujets de recherche et d'assurer la qualité des résultats des essais cliniques des agents thérapeutiques.

### Article 2: Champ d'application

- <sup>1</sup> Le contrôle s'étend à tout essai clinique avec un agent thérapeutique.
- <sup>2</sup> L'OICM peut édicter des procédures particulières pour les essais cliniques suivants:
  - a) la récolte de données d'application;
  - b) les tests de biodisponibilité et les tests de bioéquivalence;
  - c) les essais cliniques avec des médicaments enregistrés par l'OICM (essais cliniques de phase IV, voir Annexe II);
  - d) les essais cliniques avec des appareils et des articles médicaux.

### Article 3: Définitions

Au sens du présent règlement, il faut entendre par:

**Agent thérapeutique:** tout agent thérapeutique au sens de l'article 1 du Règlement d'exécution de la Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments du 25 mai 1972.

**Sujet de recherche:** être humain, malade ou sain, participant à un essai clinique.

**Promoteur:** personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique. Lorsqu'un investisseur prend lui-même l'initiative d'un essai et qu'il en assume l'entière responsabilité, l'investisseur joue également le rôle de promoteur.

**Moniteur:** personne désignée par le promoteur auprès duquel elle est responsable de la surveillance de l'essai, des rapports concernant son état d'avancement et de la vérification des données.

**Investigateur:** personne responsable de la réalisation pratique d'un essai et de la protection de la santé et du bien-être des sujets de recherche.

## **Protection des sujets de recherche**

### **Article 4: Conditions générales**

- <sup>1</sup> Un essai clinique d'agent thérapeutique doit être mené conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (voir Annexes I et II).
- <sup>2</sup> Le consentement libre, exprès et éclairé des sujets de recherche doit être recueilli par écrit.
- <sup>3</sup> La protection des données relatives aux sujets de recherche est garantie. Les règles de droit concernant la protection des données sont réservées.
- <sup>4</sup> Les sujets de recherche doivent bénéficier d'une compensation pleine et entière en cas de dommages subis dans le cadre de l'essai.
- <sup>5</sup> L'essai clinique doit être approuvé par le comité d'éthique de la recherche compétent selon les dispositions du présent règlement.

### **Article 5: Personnes mineures ou interdites capables de discernement et personnes incapables de discernement**

- <sup>1</sup> Sous réserve du droit fédéral et cantonal, les essais cliniques de médicaments avec des personnes mineures ou interdites capables de discernement et des personnes incapables de discernement sont autorisés uniquement aux conditions fixées dans les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.
- <sup>2</sup> Le consentement du représentant légal doit être recueilli par écrit. Le consentement du sujet de recherche mineur ou interdit capable de discernement doit aussi être recueilli par écrit.

## Comité d'éthique de la recherche

### Article 6: Tâches du comité d'éthique de la recherche

- <sup>1</sup> Le comité d'éthique de la recherche (comité d'éthique) procède à une évaluation éthique et vérifie la qualité scientifique des essais cliniques d'agents thérapeutiques. Il doit s'assurer que la protection des sujets de recherche est garantie conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques. Les essais cliniques menés avec des populations vulnérables font l'objet d'une attention particulière.
- <sup>2</sup> Le comité d'éthique vérifie en particulier si l'essai remplit les conditions suivantes:
  - a) il est conçu de manière appropriée afin de développer de nouvelles connaissances ou d'élargir des connaissances, qui sont généralisables;
  - b) le rapport entre les risques prévisibles et les bénéfices escomptés est favorable;
  - c) le personnel disponible et les conditions matérielles et techniques sont adaptés à l'essai et compatibles avec les impératifs de sécurité des sujets de recherche et de rigueur scientifique;
  - d) l'investigateur est titulaire d'un diplôme fédéral de médecin ou de médecin-dentiste ou d'un diplôme équivalent et est autorisé à pratiquer la médecine ou la médecine dentaire.
- <sup>3</sup> En cas de nouvelles découvertes scientifiques, de survenance d'un événement indésirable grave ou de modification du protocole, le comité d'éthique peut interrompre l'essai et procéder à une nouvelle évaluation.

### Article 7: Composition

- <sup>1</sup> Le comité d'éthique doit avoir l'expérience et les compétences nécessaires afin d'évaluer les essais qui lui sont soumis en prenant particulièrement en compte les conditions locales.
- <sup>2</sup> Le comité d'éthique doit comprendre suffisamment de membres afin d'offrir un large éventail d'opinions; les deux sexes et les non-professionnels de la santé doivent être représentés. Il doit comprendre au moins trois médecins ayant une expérience approfondie dans l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des agents thérapeutiques ou dans les essais cliniques et trois non-médecins connus pour leur compétence dans le domaine de l'éthique, du social ou du droit. Un membre du comité d'éthique doit être compétent en biométrie (voir Annexe I).
- <sup>3</sup> S'il l'estime nécessaire, le comité d'éthique peut faire appel à des experts, mais ces derniers ne participent pas aux décisions du comité.

## **Article 8: Mode de fonctionnement**

- <sup>1</sup> Sous réserve du droit cantonal, le comité d'éthique adopte un règlement dans lequel il précise la procédure de désignation de ses membres et son mode de fonctionnement. Le règlement du comité d'éthique et la liste mise à jour de ses membres, avec des précisions sur leur fonction, doivent être transmis à l'OICM et accessibles au public.
- <sup>2</sup> La décision du comité d'éthique n'est valable que si elle a été adoptée en présence d'au moins cinq membres dont au moins un non-médecin. Un membre du comité d'éthique doit se récuser lorsque lui ou l'un de ses proches est intéressé à l'essai.
- <sup>3</sup> Le comité d'éthique donne son avis dans un délai de trente jours au plus après réception du dossier complet fourni par l'investigateur. Si le comité d'éthique exige un complément d'informations ou un rapport d'expertise externe, il donne son avis dans un délai de trente jours après réception du complément d'informations ou du rapport d'expertise. Le comité d'éthique informe l'investigateur de la prolongation du délai.
- <sup>4</sup> En cas d'essai multicentrique, si l'investigateur principal a obtenu l'approbation du comité d'éthique compétent selon la procédure ordinaire, les autres comités d'éthique concernés peuvent se prononcer selon une procédure simplifiée.
- <sup>5</sup> Le comité d'éthique doit conserver pendant au moins dix ans l'ensemble des protocoles et des brochures d'investigateur qui lui sont soumis, les procès-verbaux de chacune de ses réunions ainsi que toute sa correspondance. Ces documents peuvent être consultés par l'OICM et le canton.

## **Promoteur, moniteur et investigateur**

### **Article 9: Devoirs du promoteur**

- <sup>1</sup> Le promoteur doit agir conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.
- <sup>2</sup> Le promoteur assume en particulier les obligations suivantes:
  - a) sélectionner un investigateur qualifié et disponible pour toute la durée de l'essai; lui fournir une brochure d'investigateur mise à jour; s'assurer de son accord sur le protocole et ses modifications, les procédures de vérification, d'audit et d'inspection; convenir avec lui de la répartition des responsabilités;
  - b) en cas d'essai multicentrique, le promoteur peut désigner en Suisse un investigateur principal chargé de la coordination des investigateurs dans les différents sites de recherche;

## 230.1

- c) désigner des moniteurs formés et assurer leur formation continue;
- d) prendre toutes les mesures requises pour assurer la sécurité des sujets de recherche; communiquer immédiatement à tous les investigateurs tout événement indésirable grave; assurer une compensation pleine et entière des sujets de recherche en cas de dommages subis dans le cadre de l'essai;
- e) notifier à l'OICM son intention de mener un essai clinique d'agent thérapeutique; lui transmettre l'approbation du ou des comité(s) d'éthique compétent(s), le protocole, la brochure de l'investigateur (voir Annexe II) et une copie d'étiquette d'identification de chaque agent thérapeutique testé;
- f) communiquer immédiatement à l'OICM toute modification du protocole et tout événement indésirable grave, lui communiquer immédiatement l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai;
- g) établir des procédures opératoires standard détaillées ayant pour but de faire respecter les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques; conduire un audit interne de l'essai;
- h) conserver toutes les données relatives à l'essai jusqu'à la date limite d'utilisation de la dernière charge livrée, mais au moins pendant dix ans après l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai. Le rapport final de l'essai doit être conservé pendant cinq ans au-delà de la date limite d'utilisation de la dernière charge livrée.

### Article 10: Devoirs du moniteur

- <sup>1</sup> Le moniteur doit agir conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.
- <sup>2</sup> Le moniteur assume en particulier les obligations suivantes:
  - a) travailler conformément à une procédure opératoire standard prédéterminée; rendre visite à l'investigateur avant, durant et après l'essai afin de contrôler le respect du protocole et de s'assurer que toutes les données sont correctement et complètement enregistrées et figurent dans les rapports, et que le consentement libre, exprès et éclairé des sujets de recherche est recueilli conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques;
  - b) s'assurer que l'investigateur dispose de locaux, de moyens logistiques (y compris de laboratoire), d'équipement et d'un personnel adéquat, et que suffisamment de personnes sont susceptibles d'être incluses dans l'essai pendant toute sa durée;
  - c) mettre en place un moyen de communication rapide entre l'investigateur et le promoteur;
  - d) assister l'investigateur dans toute procédure liée à l'essai.

## **Article 11: Devoirs de l'investigateur**

- <sup>1</sup> L'investigateur doit agir conformément aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.
- <sup>2</sup> L'investigateur assume en particulier les obligations suivantes:
  - a) accepter et signer le protocole avec le promoteur; donner son accord sur les procédures de vérification, d'audit et d'inspection;
  - b) s'entourer de collaborateurs de recherche compétents; fournir des informations à tous les membres du personnel intervenant dans l'essai ou dans la prise en charge des sujets de recherche;
  - c) assurer la poursuite du traitement médical optimal des sujets de recherche; prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer la protection de leurs droits et de leur intégrité physique et psychique; assurer la confidentialité des données;
  - d) obtenir l'approbation de l'essai par le comité d'éthique compétent; communiquer immédiatement au comité d'éthique et au promoteur toute modification du protocole et tout événement indésirable grave;
  - e) informer le comité d'éthique de l'avancement de l'essai à intervalles raisonnables, mais pas moins d'une fois par année;
  - f) conserver les dossiers des sujets de recherche et les autres données de base pendant au moins dix ans après l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai.

## **Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM)**

### **Article 12: Tâches de l'OICM**

- <sup>1</sup> L'OICM tient un registre des essais cliniques des agents thérapeutiques. L'OICM peut s'assurer que les essais cliniques des agents thérapeutiques sont poursuivis conformément au présent règlement et aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.
- <sup>2</sup> L'OICM peut, d'entente avec les cantons concernés, inspecter les sites de recherche, les moyens utilisés et les laboratoires, ainsi que toutes les données (y compris les données de base) et documents relatifs à l'essai. Il peut aussi, de la même façon, s'informer sur l'activité des comités d'éthique. Les compétences de police sanitaire des cantons demeurent réservées.
- <sup>3</sup> En l'absence d'un comité d'éthique compétent rattaché au site de recherche et sous réserve du droit cantonal, l'OICM indique au promoteur le comité d'éthique compétent.

### **Article 13: Procédure de notification**

- <sup>1</sup> Dès réception de la notification, l'OICM attribue un numéro de référence à l'agent thérapeutique testé et à chaque essai clinique y relatif. Il communique ces numéros de référence au promoteur.
- <sup>2</sup> Sous réserve du droit cantonal, le promoteur est autorisé à entreprendre l'essai passé un délai de trente jours après l'attribution du numéro de référence par l'OICM. Si l'OICM exige un complément d'informations ou un rapport d'expertise externe, l'essai peut commencer trente jours après réception du complément d'informations ou du rapport d'expertise. L'OICM informe le promoteur de la prolongation du délai.

### **Article 14: Information des cantons**

- <sup>1</sup> L'OICM communique aux cantons concernés les numéros de référence de l'agent thérapeutique testé et de chaque essai clinique y relatif. Il leur transmet également une copie de la notification et les informe d'une éventuelle prolongation du délai conformément à l'article 13, alinéa 2, du présent règlement.
- <sup>2</sup> L'OICM communique aux cantons concernés toute modification du protocole, ainsi que l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai.

## **Sanctions administratives**

### **Article 15: Sanctions administratives**

- <sup>1</sup> Les données d'essais cliniques d'agents thérapeutiques qui ne respectent pas le présent règlement ne seront pas prises en considération par l'OICM dans le cadre d'une procédure d'enregistrement ou de révision d'un agent thérapeutique.
- <sup>2</sup> Les décisions de l'OICM peuvent faire l'objet de recours auprès de la Commission de recours conformément à l'article 16 de la Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments.
- <sup>3</sup> L'OICM dénonce aux autorités compétentes toute malversation dont il a connaissance.

## **Dispositions finales**

### **Article 16: Modification des dispositions en vigueur**

<sup>1</sup> Le chiffre 3 des Directives du 16 décembre 1977 de l'OICM concernant la documentation requise pour l'enregistrement de médicaments destinés à l'usage humain est modifié comme suit:

- a) Les essais cliniques de médicaments doivent être menés conformément au règlement du 18 novembre 1993 sur les médicaments au stade d'essai clinique.
- b) Les essais cliniques de médicaments menés à l'étranger doivent respecter les principes de Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.

### **Article 17: Entrée en vigueur**

Le présent règlement entre en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 1995.

Berne, le 18 novembre 1993

#### **Assemblée des délégués**

Le président:

*Dr K. Meyer, ancien conseiller d'Etat*

Le secrétaire:

*Dr J. Rieben*

## **Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (BPEC)**

### **Introduction**

Le présent document contient l'ensemble des règles générales - reconnues dans l'Union européenne, aux Etats-Unis et au Japon – applicables aux essais cliniques. Il vise à garantir la protection des sujets de recherche, à établir la crédibilité des données et à améliorer la qualité éthique, scientifique et technique des essais cliniques. De plus, bien que destinées spécialement à être appliquées aux essais cliniques de médicaments, les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques peuvent être appliquées plus largement par toute personne entreprenant des recherches sur l'homme.

Ce document se fonde sur les règles éthiques consacrées dans les dernières versions des directives de l'Académie suisse des sciences médicales, de la Déclaration d'Helsinki et des directives internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains adoptées par le Conseil des organisations internationales des sciences, il doit être lu et interprété à la lumière de ces documents. Les BPEC précisent les responsabilités respectives de l'investigateur, du moniteur, du promoteur, des comités d'éthique et des autorités et supposent la mise en place d'un ensemble de mesures de contrôle adaptées. Toutes les personnes intervenant dans un essai clinique doivent en prendre connaissance avant le début de l'essai.

## **Chapitre 1**

### **Protection des sujets de recherche et consultation des comités d'éthique de la recherche**

#### **Protection des sujets de recherche**

- 1.1 La dernière version de la Déclaration d'Helsinki constitue la base éthique d'essais cliniques. Elle doit être entièrement connue et suivie par toute personne engagée dans une activité de recherche sur l'homme.
- 1.2 La protection et le bien-être des sujets de recherche relèvent en dernier ressort de la responsabilité de l'investigateur, mais l'existence d'un comité d'éthique de la recherche et l'obtention du consentement libre, exprès et éclairé apportent, pour la protection de ces personnes, des garanties indépendantes.

#### **Comités d'éthique de la recherche**

- 1.3 L'investigateur doit demander l'avis du comité d'éthique de la recherche compétent sur l'adéquation du protocole (y compris ses annexes) à l'essai ainsi que sur les méthodes et les documents utilisés pour l'information des sujets de recherche et le recueil de leur consentement éclairé.
- 1.4 Le comité d'éthique de la recherche doit être informé immédiatement de toute modification du protocole et de tout événement indésirable grave survenant durant l'essai et pouvant affecter la sécurité des sujets de recherche ou la conduite de l'essai. En cas de nécessité, il peut interrompre l'essai et procéder à une nouvelle évaluation.
- 1.5 L'essai ne peut être mis en route avant que le comité d'éthique de la recherche n'ait émis un avis favorable sur les procédures et la documentation. Le promoteur et l'investigateur doivent prendre en compte les recommandations du comité d'éthique.
- 1.6 Lors de la soumission d'un projet d'essai clinique à un comité d'éthique de la recherche, celui-ci doit considérer les points suivants:
  - a) la capacité, pour l'investigateur, de réaliser l'essai, eu égard à ses qualifications, son expérience, son équipe et ses moyens logistiques;
  - b) l'adéquation du protocole aux objectifs de l'étude; son efficacité scientifique, c'est-à-dire la possibilité de parvenir à des conclusions sûres avec une exposition aussi limitée que possible pour les sujets de recherche; la justification des risques et inconvénients prévisibles par rapport aux avantages prévus pour les sujets de recherche et/ou d'autres personnes;

## 230.1

- c) la qualité et le caractère complet des informations écrites à communiquer aux sujets de recherche et, s'il y a lieu, à leurs représentants légaux;
  - d) la façon dont le recrutement et l'information des sujets de recherche sont menés ainsi que les modalités de recueil du consentement. Toutes les informations destinées aux personnes sollicitées et/ou à leurs représentants légaux doivent être soumises dans leur forme définitive;
  - e) les dispositions prévoyant l'indemnisation et/ou le traitement du sujet de recherche en cas de dommages subis dans le cadre d'un essai clinique, et toute assurance ou indemnité couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur;
  - f) la mesure dans laquelle les investigateurs et les sujets de recherche pourraient être rémunérés ou recevoir une indemnité pour leur participation.
- 1.7 Le comité d'éthique de la recherche doit émettre son avis par écrit en identifiant avec précision les membres présents, l'essai, les documents étudiés et la date de l'examen.

### **Consentement éclairé**

#### ***Conditions générales***

- 1.8 Le consentement libre, exprès et éclairé des sujets de recherche doit être recueilli.
- 1.9 Chaque fois que cela est possible, les informations doivent être données à la fois oralement et par écrit. Avant de donner son consentement, chaque sujet de recherche doit recevoir des informations sur tous les points suivants:
- a) description générale des buts de la recherche;
  - b) sélection des sujets de recherche: chaque sujet de recherche doit être informé sur les motifs de sa sélection; il peut s'agir d'une maladie ou d'une condition particulière dont il/elle ou l'un de ses proches souffre ou, pour les personnes faisant partie du groupe de contrôle, l'absence d'une telle maladie ou condition;
  - c) l'ensemble des actes et des analyses que devra supporter le sujet de recherche dans le cadre de l'essai, y compris les modalités du choix thérapeutique, le lieu et la durée de l'essai, la fréquence et le type des tests, la quantité de sang qui devra être prélevé, etc.;
  - d) dans le cas d'essais présentant un bénéfice thérapeutique pour le sujet de recherche, l'existence de traitements alternatifs par rapport à l'essai doit être clairement précisée;

- e) l'ensemble des risques et des inconforts que devra supporter le sujet de recherche;
- f) l'ensemble des bénéfices attendus pour les sujets de recherche et/ou pour des tiers;
- g) toute nouvelle découverte dont les résultats deviennent disponibles en cours d'essai et qui peut influencer la sécurité des sujets de recherche leur sera communiquée;
- h) l'ensemble des moyens mis en œuvre afin d'assurer la confidentialité des données; le fait que des informations personnelles pourront être étudiées par les autorités compétentes durant une inspection, par le moniteur et par des personnes habilitées dans le cadre d'audits;
- i) le dédommagement éventuel des sujets de recherche et les modalités de paiement;
- j) les circonstances dans lesquelles les sujets de recherche devront cesser leur participation;
- k) les procédures d'indemnisation et de traitement prévues en cas de dommages ou d'invalidité survenant dans le cadre de l'essai;
- l) le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de la ou des personnes disponibles afin de répondre à toute question relative à l'essai et le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de la ou des personnes à contacter en cas de problème;
- m) l'ensemble des droits des sujets de recherche.

- 1.10 Le refus de participer à un essai ne doit en aucun cas entraîner des conséquences négatives pour la personne pressentie. Chaque sujet de recherche peut révoquer son consentement à tout moment pendant le déroulement de l'essai sans devoir en attendre un quelconque désavantage.
- 1.11 Les sujets de recherche ou, le cas échéant, leurs représentants légaux doivent avoir toute latitude de s'enquérir des modalités de l'essai. Les sujets de recherche doivent disposer d'un délai suffisant pour décider s'ils souhaitent participer à l'essai.
- 1.12 Si une personne consent à participer, après avoir reçu des explications complètes et compréhensibles concernant l'essai, son consentement doit être consigné de façon appropriée. Il doit être confirmé soit par la signature datée du sujet de recherche, soit par la signature d'un témoin indépendant qui atteste par écrit l'assentiment de l'intéressé. Dans les deux cas, la signature confirme que le consentement repose sur une information bien comprise et que le sujet de recherche a librement choisi de participer à l'essai, sans préjudice de ses droits juridiques et éthiques, tout en ayant la possibilité de se retirer de l'essai sans devoir en indiquer la raison, sauf en cas d'événement indésirable.

***Personnes mineures ou interdites capables de discernement  
et personnes incapables de discernement***

*Recherche avec but thérapeutique*

- 1.13 Si les connaissances escomptées ne peuvent pas être obtenues en effectuant l'essai sur des personnes capables de discernement, majeures et non interdites, un essai sur des mineurs ou des interdits capables de discernement est autorisé uniquement aux conditions suivantes:
- a) le consentement libre, exprès et éclairé des sujets de recherche doit être recueilli;
  - b) le représentant légal a donné son consentement.
- 1.14 Si les connaissances escomptées ne peuvent pas être obtenues en effectuant l'essai sur des personnes capables de discernement, majeures et non interdites, un essai sur des personnes incapables de discernement est autorisé uniquement aux conditions suivantes:
- a) le sujet de recherche ne s'oppose pas ou ne paraît pas s'opposer à sa participation;
  - b) son représentant légal a donné son consentement.

*Recherche en situation d'urgence médicale*

- 1.15 Lorsque le consentement du représentant légal ou l'avis des proches ne peuvent pas être recueillis en temps utile et que l'essai clinique se déroule en situation d'urgence médicale, il faut obtenir l'accord d'un médecin qui n'est pas impliqué dans l'essai et qui a été désigné à cette fin par le comité d'éthique avant le début de l'essai.

*Recherche sans but thérapeutique*

- 1.16 Un essai clinique ne présentant pas de bénéfices thérapeutiques pour les sujets de recherche peut exceptionnellement être mené avec des personnes incapables de discernement ou avec des mineurs ou des interdits capables de discernement aux conditions énoncées aux points 1.13 et 1.14 ci-dessus, si les risques prévisibles sont minimes et si l'essai doit permettre d'obtenir d'importantes connaissances sur l'affection dont souffrent les sujets de recherche.

## **Chapitre 2**

### **Responsabilités**

**Note:** Les responsabilités concernant le recueil et la gestion des données, l'archivage, les statistiques et l'assurance de qualité sont traitées dans les chapitres suivants.

#### **Promoteur**

- 2.1 Le promoteur doit établir des procédures opératoires standard détaillées ayant pour but de faire respecter les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques. Il doit conduire un audit interne de l'essai. Il doit convenir avec l'investigateur de la répartition des responsabilités (voir point 2.3 k).
- 2.2 Le promoteur et l'investigateur doivent signer le protocole pour marquer leur accord sur les modalités de l'essai clinique et les moyens d'enregistrer les données (par exemple: les cahiers d'observation). Toute modification du protocole doit être agréée par le promoteur et l'investigateur avant que la modification ne soit mise en œuvre. Tout accord de ce type doit être consigné.
- 2.3 Responsabilités particulières du promoteur:
  - a) sélectionner l'investigateur, en veillant à ce que le site de recherche et les moyens logistiques soient adaptés et disponibles; s'assurer des qualifications de l'investigateur ainsi que de sa disponibilité pour toute la durée de l'essai; s'assurer de son accord pour entreprendre l'essai conformément au protocole et selon les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques, y compris son acceptation des procédures de vérification, d'audit et d'inspection;
  - b) fournir à l'investigateur les données chimiques-pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques (y compris les essais antérieurs et les essais en cours), qui doivent être suffisantes pour justifier la nature, la taille et la durée de l'essai; ceci constitue une condition préalable à la planification de l'essai. Le promoteur doit de plus transmettre à l'investigateur toute nouvelle information devenant disponible au cours de l'essai et pouvant avoir des conséquences pour l'essai. Toutes les informations nécessaires doivent figurer dans la brochure de l'investigateur qui doit être complétée par le promoteur chaque fois que de nouvelles informations pertinentes sont disponibles;
  - c) notifier aux autorités compétentes son intention de mener un essai clinique; leur communiquer immédiatement toute modification du protocole et tout événement indésirable grave; informer l'investigateur et les autorités compétentes de l'arrêt prématuré d'un essai et des raisons de cet arrêt;

## 230.1

- d) fournir le ou les médicaments étudiés, d'une composition parfaitement définie, préparés conformément aux Bonnes pratiques de fabrication, conditionnés et étiquetés de façon à garantir une éventuelle procédure en insu.  
Un nombre suffisant d'échantillons de chaque lot et un registre des données analytiques et des caractéristiques doivent être conservés pour référence, afin qu'un laboratoire indépendant puisse révéifier les médicaments étudiés, p.ex. pour leur bioéquivalence.  
Un registre des quantités fournies des médicaments étudiés doit être conservé avec les numéros de lot ou de série. Le promoteur doit s'assurer que l'investigateur établit à l'intérieur de son établissement un système pour que les médicaments étudiés soient manipulés, stockés et utilisés en toute sécurité (voir point 2.5 i);
- e) désigner des moniteurs formés et l'ensemble des personnes intervenant dans la recherche clinique et assurer leur formation continue;
- f) désigner des personnes ou des comités appropriés assurant la direction et la surveillance de l'essai, le recueil, la gestion et le traitement statistique des données et la rédaction du rapport de l'essai;
- g) examiner immédiatement avec l'investigateur tous les événements indésirables graves; prendre les mesures requises pour assurer la sécurité des sujets de recherche;
- h) communiquer immédiatement à l'investigateur toute information ayant des conséquences directes pour l'essai et devenant disponible au cours de celui-ci, et s'assurer que le comité d'éthique de la recherche soit informé par l'investigateur;
- i) assurer la préparation d'un rapport final complet de l'essai pouvant être utilisé dans le cadre d'une procédure d'enregistrement ou de révision du médicament, que l'essai ait été achevé ou non. Des mises à jour concernant la sécurité d'emploi du médicament peuvent être exigées;
- j) donner une compensation pleine et entière et/ou un traitement adéquat aux sujets de recherche ou à leurs ayants droit en cas de dommages subis dans le cadre de l'essai; assurer à l'investigateur une protection juridique et financière;
- k) convenir avec le ou les investigateurs de la répartition des responsabilités pour le traitement des données, l'analyse statistique, le rapport des résultats et d'une ligne de conduite en matière de publication.

### Moniteur

- 2.4 Le moniteur est le lien de communication principal entre le promoteur et l'investigateur. Responsabilités du moniteur:
- a) travailler conformément à une procédure opératoire standard prédéterminée, rendre visite à l'investigateur avant, durant et après l'essai afin de

contrôler le respect du protocole et de s'assurer que toutes les données sont correctement et complètement enregistrées et figurent dans les rapports, et que le consentement éclairé est obtenu de chaque sujet de recherche et consigné avant sa participation à l'essai;

- b) s'assurer que l'investigateur dispose de locaux, de moyens logistiques (y compris de laboratoire), d'équipement et d'un personnel adéquats, et que suffisamment de personnes sont susceptibles d'être incluses dans l'essai pendant toute sa durée;
- c) s'assurer que tout le personnel assistant l'investigateur durant l'essai a été correctement informé des modalités de l'essai et s'y conforme;
- d) mettre en place un moyen de communication rapide entre l'investigateur et le promoteur;
- e) comparer les cahiers d'observation avec les données de base et informer l'investigateur de toute erreur ou omission;
- f) vérifier que le stockage, la distribution, les retours et la tenue à jour du stock du ou des médicaments étudiés se font de manière appropriée (voir point 2.5 i);
- g) assister l'investigateur dans toute procédure de notification ou de demande;
- h) assister l'investigateur dans la préparation du rapport au promoteur concernant les données et les résultats de l'essai;
- i) après chaque visite et après tout appel téléphonique, échange de lettres et autres contacts pertinents avec l'investigateur, en faire rapport par écrit (rapport du moniteur) au promoteur et au comité directeur (Steering Committee), s'il existe (méthode des traces écrites systématiques préconisée par les professionnels de l'audit).

## **Investigateur**

### **2.5 Responsabilités de l'investigateur:**

- a) être tout à fait familiarisé avec les propriétés du ou des médicaments étudiés, décrits dans la brochure de l'investigateur;
- b) s'assurer qu'il dispose de suffisamment de temps pour conduire et mener à bien l'essai, et dispose pour toute la durée de celui-ci d'un personnel et de moyens logistiques (y compris de laboratoire) appropriés; s'assurer que d'autres essais ne détournent pas de l'essai en cours des sujets de recherche ou des moyens indispensables;
- c) indiquer le nombre de personnes qui auraient satisfait durant la période précédant l'essai aux critères d'inclusion prévus afin de donner des assurances quant aux possibilités de recrutement;

## 230.1

- d) soumettre au promoteur et au comité d'éthique de la recherche compétent un curriculum vitae à jour et toutes autres références utiles;
- e) accepter et signer le protocole avec le promoteur; confirmer par écrit qu'il a lu et compris le protocole et qu'il mènera l'essai conformément au protocole et aux Bonnes Pratiques des Essais Cliniques, en acceptant la surveillance du moniteur et les procédures de contrôle; convenir avec le promoteur d'une ligne de conduite en matière de publication;
- f) obtenir l'avis du comité d'éthique de la recherche compétent;
- g) fournir des informations à tous les membres du personnel intervenant dans l'essai ou dans la prise en charge des sujets de recherche;
- h) obtenir le consentement éclairé des sujets de recherche avant leur inclusion, conformément aux principes énoncés aux points 1.8 à 1.16;
- i) établir un système qui assure que les livraisons par le promoteur des médicaments pour l'étude sont correctement réceptionnées par une personne responsable (p.ex. un pharmacien), que ces livraisons sont enregistrées, que les médicaments étudiés sont manipulés et stockés de façon à assurer une parfaite sécurité, que les médicaments étudiés ne sont délivrés qu'à des sujets de recherche conformément au protocole et que tout médicament inutilisé est renvoyé au promoteur. A la fin de l'essai, on doit pouvoir constater la concordance des quantités livrées avec les quantités utilisées ou retournées. Toute divergence doit être justifiée. Les certificats de réception et de retour doivent être signés;
- j) gérer les procédures relatives aux codes et aux documents avec un soin tout particulier, et s'assurer que l'anonymat n'est levé que conformément au protocole, et que le moniteur est consulté ou informé lorsque cette opération est réalisée;
- k) recueillir, enregistrer et rapporter correctement les données;
- l) notifier immédiatement toute modification du protocole et tout événement indésirable grave au promoteur et au comité d'éthique de la recherche et fournir la documentation qui s'y rapporte; prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des sujets de recherche;
- m) mettre toutes les données à la disposition du promoteur ou du moniteur et/ou des autorités concernées, si elles le requièrent, à des fins de validation, d'audit ou d'inspection;
- n) signer et transmettre les données (cahiers d'observation), résultats et interprétations (analyses et rapports) de l'essai au promoteur et aux autorités concernées, si elles le requièrent. Les investigateurs associés et les responsables des analyses (y compris les analyses statistiques) et de l'interprétation des résultats doivent contresigner ces documents;
- o) adopter et signer le rapport final de l'essai. Pour des essais multicentriques, la signature de l'investigateur principal peut suffire si cela est prévu par le protocole;

- p) veiller à ce que tout le personnel intervenant dans l'essai respecte la confidentialité de toutes les informations concernant les sujets de recherche ainsi que des informations fournies par le promoteur;
- q) respecter les points suivants relatifs aux soins des sujets de recherche:
- si nécessaire, un équipement de réanimation doit être immédiatement disponible en cas d'urgence;
  - l'investigateur est médicalement responsable des sujets de recherche placés sous sa responsabilité pour la durée de l'essai et doit s'assurer que des soins médicaux appropriés continuent à leur être prodigués après l'essai;
  - en cas de résultats de laboratoire ou de données cliniques anormaux, le sujet de recherche doit bénéficier d'un suivi après la fin de l'essai;
  - s'il y a lieu, les sujets de recherche doivent être munis d'une carte indiquant leur participation à un essai clinique. Les adresses et numéros de téléphone de contact doivent y être indiqués au cas où une intervention serait nécessaire en dehors du lieu de l'essai;
  - le dossier médical du sujet de recherche doit clairement indiquer qu'il participe à un essai clinique et comprendre les données médicales pertinentes recueillies durant l'essai;
  - le médecin de famille doit normalement être informé, avec le consentement de l'intéressé.

## **Chapitre 3**

### **Recueil et gestion des données**

#### **Investigateur**

- 3.1 L'investigateur s'engage à s'assurer que les observations et les résultats sont correctement et complètement enregistrés dans les cahiers d'observation et signés.
- 3.2 Si les données concernant l'essai sont directement informatisées, il faut des garanties suffisantes quant à leur validation: en particulier il est nécessaire de disposer d'un document édité, daté et signé et de copies de sauvegarde. Les systèmes informatiques doivent être validés et un mode d'emploi détaillé doit être fourni et maintenu à jour.
- 3.3 Toutes les corrections apportées au cahier d'observation et sur tout autre document concernant les données brutes sur support papier doivent être effectuées de manière à ne pas rendre illisibles les inscriptions originales. Les données correctes doivent être insérées avec les raisons de la correction, datées et paraphées par l'investigateur. En ce qui concerne le traite-

## 230.1

ment informatique des données, seules des personnes autorisées doivent être en mesure de saisir ou de modifier des données dans le système et un registre des modifications, des suppressions et de leurs auteurs doit être conservé.

- 3.4 Si des données sont modifiées durant le traitement, la transformation doit faire l'objet de justifications écrites et la procédure doit être validée.
- 3.5 Les résultats de laboratoire doivent toujours être reportés, avec les valeurs de référence normales, sur le cahier d'observation ou annexés à ce dernier. Les valeurs qui ne se situent pas dans la plage de référence admise ou qui présentent des divergences significatives par rapport à des valeurs antérieures doivent être examinées et commentées par l'investigateur.
- 3.6 Des données autres que celles prévues par le protocole peuvent apparaître sur le cahier d'observation. Elles doivent être identifiées comme étant des observations additionnelles et leur portée doit être indiquée par l'investigateur.
- 3.7 Les unités de mesure doivent toujours être précisées. La transformation d'unités doit toujours être indiquée et justifiée.
- 3.8 L'investigateur doit toujours tenir un registre confidentiel pour permettre l'identification sans ambiguïté de chaque sujet de recherche.

### **Promoteur et moniteur**

- 3.9 Le promoteur doit utiliser des programmes de traitement des données validés, fiables, accompagnés de modes d'emploi adéquats pour les utilisateurs.
- 3.10 Des mesures adaptées doivent être prises par le moniteur pour éviter que des données manquantes soient négligées ou que soient enregistrées des données incohérentes. Il faut indiquer clairement si une procédure informatique attribue des valeurs manquantes.
- 3.11 Lorsque des systèmes de traitement informatique des données ou d'entrée télématique sont utilisés, les procédures opératoires standard de ces systèmes doivent être disponibles. Ces systèmes doivent être conçus pour permettre une correction après chargement et cette correction doit apparaître dans un dossier d'audit (voir points 3.3 et 3.15).
- 3.12 Le promoteur doit assurer la plus grande précision possible lors de la transformation de données. Il doit toujours être possible d'obtenir une édition informatique qui puisse être comparée avec les observations et les résultats originaux.

- 3.13 Le promoteur doit être en mesure d'identifier toutes les données relatives à chaque sujet de recherche à l'aide d'un code ne présentant aucune ambiguïté (voir point 3.8).
- 3.14 Si des données sont transformées en cours de traitement, la transformation doit être explicitée et la méthode validée.
- 3.15 Le promoteur doit tenir à jour une liste des personnes autorisées à apporter des corrections. Il doit protéger l'accès aux données à l'aide de systèmes de sécurité appropriés.

#### **Archivage des données**

- 3.16 L'investigateur doit conserver une liste des codes d'identification des sujets de recherche pendant au moins 10 ans après l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai. Les dossiers des malades et les autres données de base doivent être conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'établissement ou le cabinet médical le permettent, mais pas moins de 10 ans. Le promoteur ou le propriétaire suivant doit conserver toute autre documentation relative à l'essai jusqu'à la date limite d'utilisation de la dernière charge livrée, mais au moins pendant dix ans après l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai. Les données archivées peuvent être conservées sur microfiches ou sur support informatique, pour autant qu'il y ait un système de sauvegarde et qu'une copie sur papier puisse être obtenue si nécessaire.
- 3.17 Le protocole, la documentation, les avis ou autorisations et tous les autres documents concernant l'essai, y compris les certificats d'audit et d'inspection, doivent être conservés par le promoteur dans le dossier de référence de l'essai.
- 3.18 Les données relatives aux événements indésirables doivent toujours figurer dans le dossier de référence de l'essai.
- 3.19 Le rapport final doit être conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant 5 ans au-delà de la date limite d'utilisation de la dernière charge livrée. Tout changement de propriété des données doit être consigné.
- 3.20 Toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées si elles le requièrent.

#### **Langues et terminologie**

- 3.21 Toutes les informations écrites et tout autre matériel fournis aux sujets de recherche et au personnel paramédical doivent utiliser une langue et une terminologie facilement compréhensibles.

- 3.22 Les autorités compétentes ont donné leur accord pour accepter les cahiers d'observation en anglais.

## **Chapitre 4**

### **Biométrie**

- 4.1 Le recours à des compétences biostatistiques est requis avant et durant l'essai, c'est-à-dire depuis la conception du protocole jusqu'à la rédaction du rapport final.
- 4.2 Il revient au promoteur et à l'investigateur de décider ensemble où et par qui les travaux statistiques seront effectués et, si nécessaire, associer cette personne à la préparation du protocole.

#### **Dessein expérimental**

- 4.3 L'intégrité scientifique d'un essai clinique et la crédibilité des données produites dépendent en premier lieu de la conception de l'essai. Dans le cas d'essais comparatifs, le protocole doit par conséquent décrire:
- a) une justification a priori de la différence recherchée entre les traitements que l'essai est supposé mettre en évidence et la capacité de détecter cette différence, prenant en compte d'une part les informations cliniques et scientifiques et d'autre part la signification clinique des différences statistiques;
  - b) les mesures prises pour éviter les biais, en particulier les méthodes de randomisation lorsqu'elles sont applicables.

#### **Randomisation et procédures en insu**

- 4.4 En cas de randomisation, la procédure doit être décrite. Lorsqu'un code scellé pour chaque traitement individuel a été fourni dans le cadre d'un essai en insu avec randomisation, il doit être conservé sur le site de recherche et par le promoteur.
- 4.5 Dans le cas d'un essai en simple ou double insu, le protocole doit préciser les conditions dans lesquelles l'anonymat peut ou doit être levé. En cas d'urgence, il faut pouvoir déterminer quel a été le traitement d'un sujet de recherche déterminé. Le système ne doit permettre l'accès à la clé du code que pour un sujet de recherche à la fois. Il faut justifier la levée de l'anonymat dans le cahier d'observation.

### **Analyses statistiques**

- 4.6 Le protocole doit préciser le ou les types d'analyse statistique qui seront utilisés. Toute déviation ultérieure par rapport à ce plan doit être décrite et justifiée dans le rapport final de l'essai. Le plan d'analyse et son exécution doivent être réalisés ou confirmés par un statisticien identifié, ayant une qualification et une expérience appropriées. L'éventualité et les circonstances d'analyses intermédiaires doivent également être précisées dans le protocole.
- 4.7 L'investigateur et le moniteur doivent faire en sorte que les données collectées soient de qualité élevée. Le statisticien doit assurer l'intégrité des données lors de leur traitement.
- 4.8 Les résultats des analyses statistiques seront présentés de manière à faciliter l'interprétation de leur signification clinique; par exemple par des estimations de l'ordre de grandeur de l'effet ou de la différence des traitements avec des intervalles de confiance, plutôt que de se baser uniquement sur des calculs de signification statistique.
- 4.9 Les analyses statistiques doivent rendre compte des données manquantes, inutilisées ou erronées. Toutes les omissions de ce type doivent donner lieu à une documentation afin d'en permettre l'examen.

## ***Chapitre 5***

### **Assurance de qualité**

- 5.1 Le promoteur doit mettre en œuvre un système d'assurance de qualité comportant tous les éléments mentionnés dans ce chapitre et définis dans le glossaire.
- 5.2 Toutes les observations et conclusions doivent être vérifiables. Ceci se révèle particulièrement important pour la crédibilité des données et pour garantir que les conclusions présentées sont correctement déduites des données brutes. Les procédés de vérification doivent par conséquent être décrits et justifiés. Les méthodes de vérification portant sur un échantillonnage statistiquement contrôlé peuvent être acceptables.
- 5.3 Chaque stade de recueil et de gestion des données doit faire l'objet d'un contrôle de qualité en vue de garantir que les données sont fiables et qu'elles ont été traitées correctement.

## 230.1

- 5.4 Les audits réalisés par le promoteur doivent être menés par des personnes et des moyens logistiques indépendants des responsables de l'essai.
- 5.5 Toutes les recommandations, exigences ou documents évoqués dans le présent document peuvent faire l'objet d'un audit et doivent donc être à la disposition d'un audit émanant du promoteur ou d'un organisme indépendant désigné et/ou des autorités compétentes (inspection).
- 5.6 Les sites de recherche, les moyens utilisés et les laboratoires, ainsi que toutes les données (y compris les données de base) et tous les documents doivent être disponibles pour inspection par les autorités compétentes.

## Glossaire

**Agent thérapeutique:** tout agent thérapeutique au sens de l'article 1 du Règlement d'exécution de la Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments du 25 mai 1972.

**Audit (d'un essai):** comparaison des données brutes et des relevés correspondants avec le rapport intermédiaire ou final afin de:

- contrôler que les données brutes ont été correctement rapportées;
- contrôler que l'essai s'est bien déroulé selon le protocole et les procédures opératoires standards;
- obtenir des informations supplémentaires n'apparaissant pas dans le rapport final;
- rechercher si certains moyens ou procédures utilisés pour l'obtention des données ne sont pas de nature à mettre en cause la validité de celles-ci.

Les audits doivent être menés soit par le promoteur, mais par une équipe indépendante des services responsables de la recherche clinique, soit par un prestataire de service. Les audits peuvent se faire par échantillonnage.

Un certificat d'audit est une déclaration certifiant qu'un audit adapté a bien été réalisé.

**Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (BPEC):** norme pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique afin d'attester:

- que les données sont crédibles;
- que les droits et la sécurité des sujets de recherche, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés.

**Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF):** partie de l'assurance de qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.

**Brochure de l'investigateur:** ensemble de toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique: les données chimiques, pharmaceutiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement. La brochure doit notamment indiquer les risques prévisibles et les effets

## 230.1

secondaires éventuels sur la base d'expériences précédentes avec le médicament testé ou avec des substances proches, ainsi que les précautions particulières à prendre dans le cadre de l'essai. Elle doit contenir suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé. Les informations doivent être mises à jour durant l'essai en fonction d'éventuelles données nouvelles.

**Cahier d'observation (Case Report Form, CRF):** relevé, décrit dans le protocole, des données et des autres informations concernant chaque sujet de recherche. Les données peuvent être enregistrées sur tout support, y compris sur support magnétique ou optique, à condition que le système soit fiable et qu'il permette la vérification.

**Comité d'éthique de la recherche:** organe indépendant comprenant des représentants des professions médicales et para-médicales, de même que des non-professionnels de la santé, dont la responsabilité est de vérifier que la sécurité, la protection et les droits des sujets de recherche sont assurés, avec comme prolongement de rassurer le grand public.

Les comités d'éthique doivent être constitués et fonctionner de telle façon que l'aptitude et la disponibilité des investigateurs, les moyens logistiques et les protocoles, ainsi que le mode de recrutement des sujets de recherche et les garanties de confidentialité puissent être évalués objectivement, et impartialement, en toute indépendance vis-à-vis de l'investigateur, du promoteur et des autorités concernés.

La liste des membres du comité d'éthique (précisant leur fonction), ainsi qu'une description de la procédure de nomination de ses membres, de son mode de fonctionnement et ses délais de réponse doivent être accessibles au public.

**Confidentialité (concernant les sujets de recherche):** respect du secret de l'identité des sujets de recherche et de toute information à caractère personnel ou médical les concernant. Si les procédures de vérification exigent l'inspection de ces données, seule une personne dûment autorisée peut y avoir accès. Toute information permettant d'identifier une personne doit être gardée confidentielle. L'autorisation d'utiliser les données pour vérification doit être obtenue de la personne avant le début de l'essai, en l'assurant d'une parfaite confidentialité.

Lorsqu'il rapporte un événement indésirable ou toute autre information au promoteur, au comité d'éthique de la recherche et/ou aux autorités concernées, l'investigateur doit s'assurer que la vie privée de la personne n'est pas violée.

**Contrôle de qualité:** procédures opératoires et actions mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de qualité, pour vérifier que les exigences de qualité de l'essai sont respectées.

Les actions de contrôle de qualité concernent tous les membres de l'équipe chargée de l'essai, y compris le personnel du promoteur ou de l'organisme prestataire

de service intervenant dans la planification, la conduite, le monitoring et l'évaluation de l'essai, la rédaction des rapports et le traitement des données. Elles visent à éviter que les sujets de recherche ne soient exposés à des risques inutiles ou que des conclusions erronées ne soient tirées de données non fiables.

**Documentation:** tout document (sur support papier, magnétique ou optique) décrivant les méthodes et la conduite de l'essai, les facteurs affectant l'essai et les mesures prises. Ceci inclut le protocole, les copies des demandes soumises aux autorités et aux comités d'éthique de la recherche et les copies de leurs avis et décisions, le curriculum vitae du ou des investigateurs, les formulaires de consentement, les rapports du moniteur, les certificats d'audit, les correspondances pertinentes, les valeurs de référence des paramètres et variables, les données brutes, les cahiers d'observation remplis et le rapport final.

**Données brutes:** enregistrements ou copies certifiées conformes des données cliniques et para-cliniques originales de l'essai.

**Données de base:** dossiers des malades, enregistrements originaux d'appareils automatisés, tracés (ECG, EEG), radiographies, comptes rendus de laboratoire, etc.

**Dossier du malade:** document contenant les informations personnelles et médicales concernant un patient ou une autre personne volontaire (par exemple un dossier hospitalier, un rapport de consultations ou un dossier spécial du volontaire). Ces dossiers sont nécessaires pour la vérification de l'authenticité des informations présentées sur le cahier d'observation et, si nécessaire, pour le compléter ou le corriger, pour autant que les conditions réglementant l'utilisation et la consultation de ces documents soient respectées (voir confidentialité).

**Effet indésirable du médicament (Adverse Drug Reaction, ADR):** réaction nocive et non désirée se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour modifier une fonction organique. Dans le cas des essais cliniques de médicament, les atteintes dues à un surdosage, à des phénomènes d'abus ou de dépendance et à des interactions avec d'autres médicaments doivent être considérées comme des effets indésirables.

**Essai clinique:** toute recherche sur l'homme dans le domaine biomédical.

**Essai clinique d'un agent thérapeutique:** tout essai clinique visant à mettre en évidence ou à vérifier les effets d'un agent thérapeutique et/ou à en identifier tout effet indésirable et/ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Sur la base de leurs objectifs, les différentes phases de la mise au point des agents thérapeutiques peuvent être définies brièvement comme suit:

*Phase I:* Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en faisant le plus souvent appel à des volontaires sains. L'objectif est de procéder à une éva-

## 230.1

luation préliminaire de la sécurité d'emploi et d'établir un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du principe actif chez l'homme.

*Phase II:* L'objectif est de mettre en évidence l'effet thérapeutique et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme du principe actif chez des patients souffrant d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif doit permettre de traiter. Les essais sont effectués sur un nombre limité de sujets de recherche et souvent, à la fin de cette phase, selon un protocole comparatif. Cette phase vise également à déterminer les doses et posologies appropriées et, si possible, de faire apparaître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais sur un plus grand nombre de sujets de recherche.

*Phase III:* Essais chez des groupes de patients plus importants et, si possible diversifiés, afin de déterminer le rapport sécurité d'emploi/efficacité à court et à long terme, ainsi que pour évaluer la valeur thérapeutique globale et relative d'une ou plusieurs formes du principe actif. Il faut étudier le type et le profil des effets indésirables les plus fréquents, ainsi que les caractéristiques spécifiques de l'agent thérapeutique. Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double insu avec randomisation, bien que d'autres types d'essai puissent être acceptables, notamment pour les études de sécurité d'emploi à long terme. De façon générale, les conditions lors des essais doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

*Phase IV:* Essais réalisés après la mise sur le marché d'un agent thérapeutique. Les essais de phase IV sont réalisés sur la base des informations destinées aux représentants des professions médicales approuvées par l'OICM. Ils ont, par exemple, un objectif de pharmacovigilance ou d'évaluation de l'intérêt thérapeutique ou de stratégies thérapeutiques. Tout en tenant compte des circonstances, les études de la phase IV doivent être réalisées de façon équivalente aux essais cliniques effectués avant la mise sur le marché. Des essais cliniques effectués après la mise sur le marché en vue d'étudier de nouvelles indications, de nouveaux modes d'administration ou de nouvelles associations sont à considérer comme des essais pour un nouvel agent thérapeutique.

**Essai multicentrique:** essai clinique exécuté selon un protocole unique et des modalités identiques, réalisé dans des sites de recherche différents et donc par plus d'un investigateur (voir Investigateur).

**Événement indésirable (Adverse Event):** toute atteinte physique ou psychique subie par une personne pendant un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée au(x) médicament(s) étudié(s).

Un événement indésirable grave est un événement indésirable dont l'issue est fatale, qui présente un risque pour la vie de la personne, qui est susceptible de provoquer un handicap permanent ou qui entraîne l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation. En outre, toute anomalie congénitale ou manifestation maligne est considérée comme un événement indésirable grave.

On appelle événement indésirable inattendu un événement dont le type, la gravité ou l'incidence ne sont pas mentionnés dans la brochure de l'investigateur, dans le dossier général de l'essai ou ailleurs.

Lorsque, à l'issue de l'évaluation, une relation plausible entre la prise du médicament et l'événement indésirable est établie, cet événement est considéré comme un effet indésirable du médicament (voir ci-dessus).

**Inspection:** audit officiel effectué par les autorités compétentes, sur le site et/ou chez le promoteur en vue de contrôler le respect du présent règlement et des Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.

**Investigateur:** personne responsable de la réalisation pratique d'un essai et de la protection de la santé et du bien-être des sujets de recherche.

L'investigateur est une personne physique:

- titulaire d'un diplôme fédéral de médecin ou de médecin-dentiste ou d'un diplôme équivalent et autorisée à pratiquer la médecine ou la médecine-dentaire;
- possédant une formation et une expérience en matière d'essai clinique, notamment dans le domaine de l'essai envisagé;
- familiarisée avec le contexte et les exigences de l'essai;
- connue pour ses hautes qualités éthiques et son intégrité professionnelle.

Pour les études multicentriques, un investigateur principal, ayant la responsabilité de la coordination des investigateurs dans les différents sites de recherche, peut être désigné par le promoteur.

**Moniteur:** personne désignée par le promoteur ou par l'organisme prestataire de service, responsable auprès du promoteur ou de l'organisme prestataire de service de la surveillance de l'essai, des rapports concernant son état d'avancement et de la vérification des données. Le moniteur doit avoir les qualifications et l'expérience requises pour assurer avec compétence la surveillance de l'essai en question. Des assistants techniques formés peuvent aider le moniteur dans le recueil et le traitement de la documentation.

**Organisme prestataire de service:** organisme scientifique (à but lucratif, universitaire ou autre) auquel un promoteur peut transférer certaines de ses tâches et obligations. Tout transfert de ce genre doit être précisé par écrit.

**Procédures opératoires standard (SOP):** instructions permanentes détaillées et écrites du promoteur pour la gestion d'essais cliniques. Elles fournissent un cadre général pour la mise en œuvre et la réalisation efficace d'un essai particulier telles que décrites dans les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques.

**Promoteur:** personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique. Lorsqu'un investigateur prend lui-même l'initiative d'un essai et qu'il en assume l'entière responsabilité, l'investigateur joue également le rôle de promoteur.

## 230.1

**Protocole:** document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques de l'essai, et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré.

**Rapport final:** description complète de l'essai à l'issue de ce dernier, avec une description du matériel et des méthodes mises en œuvre (y compris les méthodes statistiques), une présentation et une évaluation des résultats, les analyses statistiques des résultats et une évaluation critique statistique et clinique.

**Recherche:** toute investigation systématique conçue pour développer ou élargir des connaissances généralisables.

**Risque:** possibilité que survienne un événement indésirable ou toute autre atteinte de nature psychique, économique ou sociale. Les risques sont considérés comme minimes lorsque la probabilité et l'intensité des lésions ou des inconforts envisagés dans le cadre de la recherche n'excèdent pas les risques auxquels une personne raisonnable accepte, dans la vie quotidienne ou dans le déroulement habituel d'examen ou de tests physiques ou physiologiques, de s'exposer ou d'exposer les personnes dont elle est responsable.

**Site de recherche:** établissement de soins public ou privé, un cabinet médical, ou un centre disposant de l'équipement nécessaire à la réalisation d'essais cliniques, compatible avec les impératifs de sécurité des sujets de recherche et de rigueur scientifique.

**Sujet de recherche:** être humain, malade ou sain, participant à un essai clinique.

**Système d'assurance de qualité:** systèmes et procédures mis en œuvre pour s'assurer que l'essai est réalisé et que les données sont obtenues selon les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques, y compris les modalités portant sur l'éthique, les procédures opératoires standard, les rapports, les qualifications du personnel, etc. La confirmation en est apportée par les contrôles de qualité en cours d'essai et les audits en cours d'essai ou après celui-ci; ces contrôles et audits portent sur le déroulement de l'essai ainsi que sur les données.

Le personnel chargé des audits d'assurance de qualité doit être indépendant du personnel dirigeant l'essai concerné ou participant à sa réalisation.

**Vérification/Validation des données:** procédures mises en œuvre pour assurer que les données figurant dans le rapport final de l'essai correspondent aux observations originales. Ces procédures sont applicables aux données brutes, aux cahiers d'observation sur papier ou sur support magnétique, aux documents imprimés par ordinateur, aux analyses et tableaux statistiques (voir Audit, Inspection, Contrôle de qualité).

