

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

#### Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain

NOR : SANM0624752S

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ;

Vu le code de la santé publique, et notamment l'article L. 1121-3, et R. 5121-11 ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique,

Décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique sont décrites en annexe de la présente décision.

**Art. 2.** – Les dispositions de l'avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments publié au *Bulletin officiel* n° 87-32 bis sont abrogées par la présente décision.

**Art. 3.** – Le directeur de l'inspection et des établissements est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 24 novembre 2006.

J. MARIMBERT

## A N N E X E

### BONNES PRATIQUES CLINIQUES POUR LES RECHERCHES BIOMÉDICALES PORTANT SUR DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

#### SOMMAIRE

#### *Introduction*

1. Glossaire.
2. Principes de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
3. Comité de protection des personnes :
  - 3.1. Composition, organisation et fonctionnement.
  - 3.2. Procédure d'avis.

- 3.3. Règles de fonctionnement.
- 3.4. Documentation et archivage.

#### 4. Investigateur :

- 4.1. Compétence et obligations de l'investigateur.
- 4.2. Adéquation des ressources allouées à la recherche.
- 4.3. Soins pour les personnes qui se prêtent à la recherche et continuité des soins.
- 4.4. Avis du comité de protection des personnes et autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- 4.5. Respect du protocole.
- 4.6. Médicaments expérimentaux.
- 4.7. Procédures de tirage au sort et de levée de l'insu.
- 4.8. Information et consentement des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale.
- 4.9. Recueil des données et expression des résultats.
- 4.10. Informations disponibles au cours de la recherche.
- 4.11. Informations concernant la sécurité.
- 4.12. Arrêt anticipé, temporaire ou suspension par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de la recherche biomédicale.
- 4.13. Rapport final de la recherche.
- 4.14. Confidentialité des données.

#### 5. Promoteur :

- 5.1. Assurance de la qualité et contrôle de la qualité.
- 5.2. Organisme prestataire de services.
- 5.3. Référent technique du promoteur pour la recherche.
- 5.4. Conception de la recherche.
- 5.5. Gestion de la recherche, traitement des données et archivage.
- 5.6. Sélection des investigateurs et information des parties concernées.
- 5.7. Répartition des fonctions.
- 5.8. Indemnité versée aux personnes qui se prêtent à la recherche et à leurs ayants droit et indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour ces personnes.
- 5.9. Financement de la recherche.
- 5.10. Autorisation par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- 5.11. Avis du comité de protection des personnes.
- 5.12. Informations concernant les médicaments expérimentaux.
- 5.13. Fabrication (y compris conditionnement, étiquetage, mise en insu), importation et distribution des médicaments expérimentaux.
- 5.14. Mise à disposition et gestion des médicaments expérimentaux.
- 5.15. Accès aux données.
- 5.16. Informations relatives à la sécurité et aux faits nouveaux.
- 5.17. Déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux.
- 5.18. Suivi de la recherche (monitoring ou monitoring).
- 5.19. Audit.
- 5.20. Non-conformité.
- 5.21. Arrêt anticipé ou temporaire ou suspension par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de la recherche biomédicale.
- 5.22. Rapport final de la recherche.
- 5.23. Essais multicentriques.

#### 6. Protocole.

#### 7. Brochure pour l'investigateur.

#### 8. Documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale :

- 8.1. Introduction.
- 8.2. Documents établis avant l'inclusion de la première personne dans la recherche considérée et personnes responsables de leur conservation.
- 8.3. Documents établis pendant le déroulement de la recherche biomédicale et personnes responsables de leur conservation.
- 8.4. Documents établis après la fin ou l'arrêt anticipé de la recherche biomédicale et personnes responsables de leur conservation.

### *Introduction*

Les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 23 avril 2004

susvisé, ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches. On entend par crédibilité l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier.

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

Ces règles de bonnes pratiques cliniques s'appliquent à l'ensemble des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain et qui sont par définition des recherches interventionnelles conformément aux articles L. 1121-1 et R. 1121-1 du code de la santé publique, réalisées en France et notamment en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionnée à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique (conformément aux dispositions de l'annexe de l'arrêté du 23 avril 2004 susvisé).

La présente annexe tient compte des dispositions de la note explicative européenne relative aux bonnes pratiques cliniques (ICH E6, CPMP/ICH/135/95 «*Note for guidance on good clinical practice*») auxquelles renvoie le considérant n° 8 de la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005.

Ces règles de bonnes pratiques cliniques sont destinées aux promoteurs, aux investigateurs et à toute personne appelée à collaborer à des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

## 1. Glossaire

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans cette annexe. Ils peuvent avoir d'autres significations dans d'autres contextes.

### 1.1. Accès direct

Autorisation d'examiner, d'analyser, de vérifier et de prendre copie de tous les documents d'enregistrement et des rapports strictement nécessaires au contrôle d'une recherche biomédicale. Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L. 1121-3 et R. 5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les personnes chargées du contrôle de qualité dont les moniteurs, les assistants de recherche clinique et les auditeurs ainsi que toutes personnes appelées à collaborer aux recherches), prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

Pour les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), les conditions d'accès sont prévues par les dispositions relatives à l'inspection, notamment aux articles L. 1421-3, L. 5313-1 et L. 5313-4 du code de la santé publique.

Voir également la définition de confidentialité (1.11).

### 1.2. Amendement au protocole

Description écrite des modifications apportées au protocole de la recherche biomédicale.

### 1.3. Assurance de la qualité

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

### 1.4. Audit d'une recherche biomédicale

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

### 1.5. Brochure pour l'investigateur

Document daté et signé, mentionné à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique et défini dans l'arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, qui décrit l'ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le médicament expérimental, qui sont pertinentes pour l'étude de ce médicament chez l'être humain.

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

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

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

#### 1.6. *Cahier d'observation*

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

#### 1.7. *Certificat d'audit*

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

#### 1.8. *Code d'identification de la personne qui se prête à la recherche*

Code unique attribué par l'investigateur à chaque personne qui se prête à la recherche, afin de protéger l'identité de celle-ci, utilisé en remplacement de son nom, conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 susvisée, lorsque l'investigateur transmet des informations relatives à cette personne.

#### 1.9. *Collaborateur de l'investigateur*

Toute personne désignée par écrit par l'investigateur dans un lieu de recherches pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non.

Voir également la définition de l'investigateur (1.30) et de l'investigateur principal (1.31).

#### 1.10. *Comité de surveillance indépendant (comité de suivi des données et de la sécurité, comité de suivi, comité de suivi des données)*

Comité indépendant, mentionné à l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, qui peut être mis en place par le promoteur pour évaluer de façon périodique l'évolution d'une recherche biomédicale, les données relatives à la sécurité et les événements déterminants en termes d'efficacité. Ce comité a également pour rôle de conseiller le promoteur sur la poursuite, la modification ou l'arrêt de la recherche.

#### 1.11. *Confidentialité*

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

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale (par exemple, moniteurs, assistants de recherche clinique, auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais...) respectent les exigences de confidentialité prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique.

Les dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des médicaments expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus sont prévus à l'article R. 5121-13 du code de la santé publique.

Sans préjudice des sanctions ordinales qui peuvent être prises par ailleurs, ces obligations s'appliquent dans les conditions et sous les peines prévues aux articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

#### 1.12. *Consentement de la personne sollicitée pour se prêter à la recherche*

Manifestation libre, éclairée et écrite (ou, en cas d'impossibilité, attestée par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur) de la volonté d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale donnée, après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du code de la santé publique, ainsi que les documents afférents à ce consentement, dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique.

### 1.13. *Contrat ou convention*

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

### 1.14. *Contrôle de la qualité*

Techniques et activités à caractère opérationnel mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de la qualité, pour vérifier que les exigences de qualité applicables aux activités liées à la recherche sont satisfaites. Le huitième alinéa de l'article L. 1121-3 du code de la santé publique prévoit les conditions du contrôle de qualité par les personnes mandatées par le promoteur.

### 1.15. *Documentation*

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

### 1.16. *Documents essentiels*

Documents mentionnés à l'article R. 1123-61 du code de la santé publique permettant, de façon individuelle et par leur ensemble, d'évaluer la conduite d'une recherche biomédicale et la qualité des données produites. La liste de ces documents essentiels figure au chapitre 8 de la présente annexe.

### 1.17. *Documents sources*

Documents originaux, données et enregistrements présentant un intérêt pour la recherche (par exemple dossiers médicaux, fichiers administratifs, comptes rendus de laboratoire, notes de service, agendas et carnets d'autoévaluation des personnes se prêtant à la recherche, registres de dispensation de la pharmacie, enregistrements d'appareils automatisés, copie ou transcription authentifiée, microfiches, négatifs de photographie, microfilms ou supports magnétiques, radiographies, partie du cahier d'observation dans laquelle les données sont recueillies directement conformément aux dispositions du protocole, dossiers concernant les personnes se prêtant à la recherche et documents relatifs à la recherche conservés à la pharmacie, dans les laboratoires et dans les services médico-techniques impliqués dans cette recherche).

### 1.18. *Données sources*

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

### 1.19. *Dossier de la personne qui se prête à la recherche ou dossier médical*

Ensemble de documents réunissant les informations personnelles et médicales concernant une personne qui se prête à une recherche biomédicale (par exemple dossier hospitalier, fiche d'observation...). La personne concernée peut être malade ou ne présenter aucune affection, notamment pour les recherches qui se déroulent dans les lieux de recherches autorisés au titre de l'article L. 1121-13 du code de la santé publique.

Pour les usagers du système de santé, il s'agit du dossier médical mentionné à l'article L. 1111-4 du code de la santé publique. Il contient les informations mentionnées au premier alinéa de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Les éléments figurant dans le dossier médical d'un patient hospitalisé dans un établissement de santé sont définis aux articles R. 1112-2 et R. 1112-3 du code de la santé publique.

Dans le cadre de la recherche, ce dossier sert à la vérification de l'authenticité et de la cohérence des informations recueillies dans le cahier d'observation et si nécessaire à compléter ou à corriger ce cahier, pour autant que les conditions réglementant l'utilisation et la consultation de ces documents soient respectées (voir Confidentialité).

La participation de la personne à l'essai ainsi que les modalités du recueil de son consentement et de la délivrance de l'information en vue de le recueillir sont précisées dans ce dossier.

Voir la définition des documents sources (1.18).

### 1.20. *Effet indésirable*

Conformément au 3° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

#### 1.21. *Effet indésirable inattendu*

Conformément au 7° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant notamment dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament expérimental est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

#### 1.22. *Essai clinique ou recherche biomédicale portant sur un médicament*

Conformément au premier alinéa de l'article R. 1121-1 du code de la santé publique, une recherche biomédicale portant sur un médicament est entendue comme tout essai clinique (réalisé sur l'être humain) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

#### 1.23. *Essai multicentrique*

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

#### 1.24. *Essai non clinique*

Essai mentionné à l'article L. 5121-7 du code de la santé publique, non réalisé sur l'être humain, destiné à évaluer les propriétés et l'innocuité d'un médicament à usage humain.

#### 1.25. *Événement indésirable*

Conformément au 1° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

#### 1.26. *Événement ou effet indésirable grave*

Conformément au 6° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, quelle que soit la dose administrée.

#### 1.27. *Fait nouveau*

Conformément à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique et à l'article 9 de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, tout fait intéressant la recherche ou le médicament faisant l'objet de la recherche et susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, qui conduit le promoteur et l'investigateur à prendre des mesures de sécurité urgentes appropriées.

#### 1.28. *Inspection*

Contrôle officiel par les autorités compétentes des documents, des locaux et matériels, des enregistrements et de toutes les autres ressources considérées par ces autorités comme étant en rapport avec la recherche biomédicale. Ceux-ci peuvent se trouver dans les lieux de recherches, dans les locaux du promoteur ou de l'organisme prestataire de services ou dans tout autre lieu impliqué dans l'essai.

Les dispositions relatives à l'inspection des recherches biomédicales sont prévues notamment aux articles L. 1421-1 à L. 1421-3, L. 1425-1, L. 5313-1 à L. 5313-4 et L. 5412-1 du code de la santé publique.

#### 1.29. *Mise en insu (ou aveugle)*

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

### 1.30. *Investigateur(s)*

Conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu. L'article L. 1121-3 du code de la santé publique décrit notamment les conditions de direction et de surveillance de la recherche.

### 1.31. *Investigateur principal*

Si, sur un lieu de recherches, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur peut être appelé investigateur principal.

Voir également la définition du collaborateur de l'investigateur (1.9).

### 1.32. *Investigateur coordonnateur*

Conformément au septième alinéa de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

### 1.33. *Lieu de recherches*

Lieu mentionné à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, y compris lieu de soins, service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une recherche biomédicale.

Certaines recherches biomédicales nécessitent d'être réalisées dans des lieux autorisés, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### 1.34. *Médicament expérimental*

Conformément à l'article L. 5121-1-1 du code de la santé publique, tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

### 1.35. *Médicament utilisé comme référence*

Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif) ou placebo, utilisé comme témoin dans une recherche biomédicale.

### 1.36. *Modification substantielle*

Conformément aux articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique, modification survenant après le commencement de la recherche, ayant un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, le cas échéant, sur la qualité et la sécurité des médicaments expérimentaux, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

### 1.37. *Moniteur, assistant ou attaché de recherche clinique*

Personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité.

### 1.38. *Organisme prestataire de services*

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

### 1.39. *Piste ou tracé d'audit*

Documentation permettant de reconstituer le déroulement des événements apparus lors de la réalisation de la recherche.

#### 1.40. *Procédures opératoires standardisées (POS)*

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

##### 1.41. *Promoteur*

Conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Le promoteur ou son représentant légal est établi dans la Communauté européenne.

##### 1.42. *Protocole*

Conformément à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, document daté, approuvé par le promoteur et par l'investigateur, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche.

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

Le contenu et les modalités de présentation du protocole sont précisés par l'arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

##### 1.43. *Randomisation (ou tirage au sort)*

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

##### 1.44. *Rapport d'audit*

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

##### 1.45. *Rapport d'analyse intermédiaire*

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

##### 1.46. *Rapport de l'essai ou rapport final*

Conformément à l'article R. 1123-60 du code de la santé publique et à l'arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, document écrit qui comporte une description de l'essai, des médicaments expérimentaux, du matériel et des méthodes prévues et mises en œuvre comprenant notamment les méthodes statistiques, une présentation et une évaluation des résultats cliniques, les analyses statistiques de ces résultats et une évaluation critique statistique et clinique.

##### 1.47. *Rapport ou compte rendu de suivi (ou rapport de monitoring ou de monitoring)*

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

##### 1.48. *Suivi de la recherche (monitoring ou monitoring)*

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

## **2. Principes de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain**

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



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

2.2. Conformément à l'article L. 1121-2 du code de la santé publique, aucune recherche biomédicale portant sur un médicament ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;
- si la recherche n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

2.3. Conformément à l'article L. 1121-2 du code de la santé publique, l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale portant sur un médicament prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

2.4. Conformément à l'article L. 1121-2 du code de la santé publique, aucune recherche biomédicale portant sur un médicament ne peut être effectuée sur l'être humain si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante.

La recherche biomédicale ne peut débuter que si l'ensemble des dispositions prévues aux points 2.2 à 2.4 sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu.

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

2.6. Une recherche biomédicale portant sur un médicament est réalisée conformément au protocole ayant reçu un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) et une autorisation de l'AFSSAPS, dans le respect de leurs compétences respectives.

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

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

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

2.9. Conformément aux dispositions des articles L. 1122-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique, est recueilli préalablement à la réalisation de la recherche sur une personne :

- son consentement libre, éclairé et écrit ;
- ou, en cas d'impossibilité, l'attestation d'un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur ;
- ou, le cas échéant, l'autorisation ou le consentement d'une ou des personnes prévues par les dispositions législatives en vigueur.

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

2.11. Les informations recueillies concernant les personnes qui se prêtent à la recherche sont traitées et conservées d'une façon strictement confidentielle et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 susvisée et, le cas échéant, la décision de la Commission nationale de l'informatique et des libertés du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérées dans le cadre des recherches biomédicales.

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

Ces médicaments sont en outre utilisés conformément aux dispositions du protocole ayant reçu un avis favorable d'un CPP et une autorisation de l'AFSSAPS, dans le respect de leurs compétences respectives.

2.13. Des procédures visant à assurer la qualité de chaque aspect de la recherche sont mises en œuvre et respectées. Elles sont en accord avec les dispositions de la présente annexe.

2.14. L'investigateur et le promoteur tiennent compte des lignes directrices pertinentes concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain adoptées par le comité des médicaments à usage humain et publiées par l'Agence européenne des médicaments ainsi que des autres lignes directrices communautaires relatives aux produits pharmaceutiques publiées par la Commission dans les différents volumes de *La Réglementation des médicaments dans l'Union européenne*.

### 3. Comité de protection des personnes

#### 3.1. Composition, organisation et fonctionnement

Les exigences législatives et réglementaires relatives aux CPP sont prévues notamment aux articles L. 1123-1 à L. 1123-14 et R. 1123-1 à R. 1123-28 du code de la santé publique :

- les articles L. 1123-1 à L. 1123-5 concernent la composition, l'organisation et le fonctionnement ;
- les articles R. 1123-1 à R. 1123-3 fixent les conditions d'agrément des CPP ;
- les articles R. 1123-4 à R. 1123-10 précisent les règles de composition et de nomination des membres ;
- les articles R. 1123-11 à R. 1123-19 énoncent les conditions d'organisation et de fonctionnement des CPP, notamment l'adoption d'un règlement intérieur prévu à l'article R. 1123-15.

#### 3.2. Procédure d'avis

##### 3.2.1. Avis initial :

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

La demande d'avis sur un projet de recherche biomédicale est adressée par le promoteur à l'un des CPP compétents pour le lieu où l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur exerce son activité, conformément à l'article L. 1123-6 du code de la santé publique.

Le CPP, selon les dispositions de l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de la protection des personnes et selon la procédure décrite aux articles R. 1123-20 à R. 1123-28 du code de la santé publique.

Le contenu de l'avis du CPP est décrit à l'article R. 1123-25 du code de la santé publique.

##### 3.2.2. Portée de l'avis :

L'avis rendu par un CPP sur un essai multicentrique ne vaut que pour les lieux de recherches situés en France.

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

##### 3.2.3. Modifications substantielles :

Conformément à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique, toute modification substantielle apportée après le commencement de la recherche doit obtenir avant sa mise en œuvre un avis favorable du CPP. Conformément à l'article R. 1123-35 du code de la santé publique, le CPP se prononce sur les modifications substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui lui a été initialement soumis. Le CPP rend son avis selon les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

##### 3.2.4. Fin de la recherche :

Le CPP est informé par le promoteur que la recherche est terminée et des raisons qui motivent son arrêt anticipé le cas échéant, conformément aux articles L. 1123-11 et R. 1123-59 du code de la santé publique et à l'arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin de recherche, au rapport final et au résumé du rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

##### 3.2.5. Vigilance et mesures urgentes de sécurité :

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

- les suspicions d'effets indésirables graves inattendus, la (les) déclaration(s) semestrielle(s) et le(s) rapport(s) de sécurité ;
- tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou à la conduite de cette recherche et toute mesure de sécurité urgente mentionnés à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique.

#### 3.3. Règles de fonctionnement

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

L'article L. 1123-14 du code de la santé publique prévoit un décret déterminant les modalités d'évaluation des CPP sur la base d'un référentiel élaboré par la Haute Autorité de santé et publié par arrêté du ministre chargé de la santé.

### 3.4. *Documentation et archivage*

Conformément à l'article R. 1123-16 du code de la santé publique, le CPP conserve les dossiers, rapports, délibérations et avis, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant une période de dix ans après la fin de la recherche ou son arrêt anticipé.

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

## 4. **Investigateur**

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

### 4.1. *Compétence et obligations de l'investigateur*

4.1.1. L'investigateur est un médecin remplissant les conditions d'exercice de la médecine et ayant la compétence appropriée pour assumer les obligations qui lui sont confiées par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et par la présente annexe. Les conditions d'exercice de la médecine sont prévues à l'article L. 4111-1 du code de la santé publique. Il fournit au promoteur un *curriculum vitae* à jour, daté et signé, permettant d'évaluer son aptitude à diriger et surveiller la recherche. Le dossier de demande d'avis au CPP mentionné à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, comprend cette information.

4.1.2. L'investigateur a une bonne connaissance du ou des médicaments expérimentaux, tels que décrits dans le protocole, la brochure pour l'investigateur ou l'éventuel résumé des caractéristiques du produit et les autres informations communiquées par le promoteur, en particulier les renseignements prévus aux 2<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup> et 4<sup>o</sup> de l'article R. 5121-15 du code de la santé publique relatif aux informations communiquées par le promoteur aux investigateurs.

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

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

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

### 4.2. *Adéquation des ressources allouées à la recherche*

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

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

L'information transmise au promoteur se fait dans le respect de la confidentialité mentionnée notamment à l'article R. 5121-13 du code de la santé publique.

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

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

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

Le cas échéant, l'investigateur s'assure de la validité de l'autorisation prévue par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, délivrée au lieu de recherches, au regard de la recherche qu'il entend réaliser.

L'investigateur s'assure que les personnes susceptibles de se prêter à la recherche biomédicale ne participent pas déjà à une recherche qui pourrait rendre impossible leur inclusion dans la recherche proposée. Il s'assure également qu'elles n'ont pas participé à une recherche pour laquelle actuellement une période d'exclusion est requise, notamment à l'aide du fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

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

- s'assure que le personnel est informé de façon adéquate sur le protocole, sur le ou les médicaments expérimentaux et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de la recherche ;
- prend en charge la formation nécessaire à ces fonctions ;
- désigne la (les) personne(s) spécifiquement chargée(s) de la gestion administrative de la recherche ;
- s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de la recherche sont informés de la mise en œuvre de cette recherche et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques.

#### 4.3. Soins pour les personnes qui se prêtent à la recherche et continuité des soins

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

4.3.2. L'investigateur s'assure que la personne qui se prête à la recherche reçoit des soins médicaux adaptés et un suivi approprié en cas d'événement indésirable lié à la recherche, y compris des résultats d'analyse anormaux déterminants pour l'évaluation de la sécurité de cette personne, survenant pendant ou après l'essai. En cas de diagnostic d'une maladie portée à la connaissance de l'investigateur, celui-ci informe la personne concernée des soins médicaux nécessaires, dans le respect des dispositions législatives en vigueur, notamment la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et l'article L. 1122-1 du code de la santé publique qui prévoit qu'à titre exceptionnel et lorsque le protocole le prévoit l'investigateur peut, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé et dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic.

4.3.3. Le médecin du choix de la personne qui se prête à la recherche peut être informé par l'investigateur de sa participation à la recherche, sauf si cette personne s'y oppose. L'investigateur, ou un médecin qu'il aura désigné à cet effet, transmet alors à ce médecin les informations et documents utiles à la continuité des soins ou à la prise en charge sanitaire, dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment les articles L. 1110-4, R. 4127-15 et R. 4127-45 du code de la santé publique).

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

4.3.5. Conformément à l'article L. 1121-11 du code de la santé publique, les personnes susceptibles de se prêter à des recherches biomédicales bénéficient d'un examen médical préalable adapté à la recherche. Les résultats de cet examen leur sont communiqués directement ou par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

4.3.6. L'investigateur s'assure que la personne qui participe à une recherche biomédicale est affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime conformément à l'article L. 1121-11 du code de la santé publique.

#### 4.4. Avis du CPP et autorisation de l'AFSSAPS

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

#### 4.5. Respect du protocole

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

- qu'il a pris connaissance du contenu du protocole approuvé par le promoteur et ayant reçu un avis favorable d'un CPP et une autorisation de l'AFSSAPS, dans le respect de leurs compétences respectives ;
- qu'il s'engage à respecter les dispositions du protocole, notamment en ce qui concerne les conditions de réalisation de la recherche et les modalités d'expression et de publication des résultats ;
- qu'il s'engage à permettre la réalisation des contrôles de qualité lors du suivi de la recherche et des audits effectués par le promoteur ou à sa demande.

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

4.5.2. Hormis le cas prévu au paragraphe 4.5.4, l'investigateur n'effectue aucun changement dans la conduite de la recherche par rapport aux dispositions du protocole ni aucune modification de ce protocole sans l'accord du promoteur et sans que ce changement ou cette modification soit documenté dans un amendement préalable à sa mise en œuvre. Cet amendement, en cas de modification substantielle apportée par rapport aux éléments du dossier qui a été soumis initialement au CPP et à l'AFSSAPS, doit obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'AFSSAPS dans le cadre de leurs compétences respectives, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

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

4.5.4. Conformément au deuxième alinéa de l'article L. 1123-10 du code de la santé publique, lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le médicament expérimental est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, une mesure de sécurité urgente appropriée et ayant pour but de renforcer la sécurité de ces personnes peut être mise immédiatement en œuvre à l'initiative du promoteur et de l'investigateur et ne faire que postérieurement l'objet d'un amendement.

Les mesures urgentes de sécurité, consistant en l'arrêt de la recherche ou en la prise de mesures immédiates, sont suivies selon les cas soit d'une déclaration concernant la fin de la recherche, soit d'une demande de modification substantielle conformément aux dispositions de l'article R. 1123-55 du code de la santé publique.

#### 4.6. Médicaments expérimentaux

4.6.1. L'investigateur est responsable sur le lieu de recherches de la gestion des médicaments expérimentaux.

Il vérifie par ailleurs l'adéquation de ces médicaments à l'usage prévu par le protocole (par exemple conditionnement, date de péremption) et les conditions de stockage.

4.6.2. Lorsqu'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur, le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur assure notamment la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux, conformément aux dispositions des articles L. 5126-5 et L. 5126-11 du code de la santé publique.

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

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

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

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

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

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

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

4.6.7. Conformément au troisième alinéa de l'article R. 5124-3-1 du code de la santé publique, lorsque la recherche se déroule hors d'un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur, la mise à disposition de médicaments expérimentaux par un investigateur à d'autres investigateurs peut être effectuée à titre exceptionnel. Elle est mentionnée dans les éléments du protocole de la recherche et s'effectue en accord avec le promoteur et dans le respect des présentes dispositions :

1. Les caractéristiques de la recherche sont les suivantes :
  - l'attribution des traitements aux personnes se fait par tirage au sort ;
  - le nombre potentiel de personnes par lieu est strictement inférieur à la taille du bloc de randomisation ou est strictement inférieur à quatre ;
  - les lieux sont situés à proximité géographique et la collaboration entre ces lieux est réelle, non réduite aux seuls aspects de mise à disposition des médicaments ;
  - il existe un système qualité renforcé par rapport aux essais cliniques multicentriques et spécifique aux lieux constitutifs du centre, mis en œuvre en vue de l'harmonisation de la mesure et du recueil des variables destinées à évaluer les critères d'évaluation principaux.
2. Les méthodes destinées à la mise à disposition des médicaments expérimentaux sont les suivantes :
  - la notion de centre et le nombre de patients par lieu doivent être définis dans les éléments du protocole et les lieux regroupés par centre sont identifiés dans un document établi préalablement à la mise en œuvre de la recherche ;

- le tirage au sort est stratifié sur l'ensemble des lieux concernés par cette mise à disposition et constitutifs du centre et non sur chaque lieu ;
- chaque investigateur et chaque lieu sont identifiés et déclarés au CPP concerné et à l'AFSSAPS.

L'investigateur chargé de la mise à disposition des médicaments expérimentaux dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés aux activités de réception, de stockage et de mise à disposition. L'ensemble de ces activités liées à la mise à disposition fait l'objet de procédures opératoires standardisées, est enregistré au fur et à mesure et vérifié notamment lors du suivi de la recherche par le promoteur. Le système mentionné au 4.6.3 de la présente annexe s'applique également dans ce cas aux investigateurs.

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

Toute expédition fait l'objet d'un accusé de réception et des inventaires sont établis de façon appropriée. Une traçabilité des opérations doit être assurée.

Le promoteur consulte le pharmacien responsable en France ou de la personne qualifiée dans la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen sur la compatibilité d'un tel circuit avec les caractéristiques des médicaments expérimentaux.

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

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

#### *4.8. Information et consentement des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale*

4.8.1. L'investigateur respecte les dispositions législatives en vigueur, notamment les articles L. 1122-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique, concernant l'information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et le recueil de son consentement, ou le consentement ou l'autorisation de toute autre personne dans les cas prévus aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique.

4.8.2. Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale, la personne qui se prête à cette recherche, ou toute autre personne dans les cas prévus aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique, reçoit un document écrit résumant les informations qui lui ont été communiquées concernant la recherche.

4.8.3. Préalablement à la participation d'une personne à une recherche biomédicale, le formulaire de recueil du consentement est daté et signé par cette personne, ou par toute autre personne dans les cas prévus aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique, ainsi que par l'investigateur ou le médecin qui le représente, ayant délivré l'information en vue du recueil de ce consentement.

4.8.4. En cas d'impossibilité pour la personne sollicitée de consentir par écrit, le consentement est attesté par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur, conformément à l'article L. 1122-1-1 du code de la santé publique.

4.8.5. Préalablement à sa participation à la recherche, la personne qui se prête à cette recherche, ou toute autre personne dans les cas prévus aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique, reçoit un exemplaire du formulaire de recueil du consentement qu'elle a signé.

4.8.6. L'investigateur met en place des dispositions qui permettent de prouver que la personne qui se prête à la recherche a été informée et a exprimé son consentement dans le respect des exigences législatives et réglementaires en vigueur. Il conserve notamment un exemplaire du formulaire de recueil du consentement daté et signé (voir 4.8.3). Il précise également dans le dossier médical de la personne qui se prête à la recherche la participation de celle-ci à cette recherche, les modalités du recueil de son consentement, ou du consentement ou de l'autorisation de toute autre personne dans les cas prévus aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique, ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir.

4.8.7. Le document d'information et le formulaire de recueil du consentement sont révisés notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables, dans les cas et les conditions prévus par la loi (notamment les articles L. 1123-9 et L. 1123-10 du code de la santé publique). Les différentes versions de ce document sont identifiées et datées.

4.8.8. Les dispositions des points 4.8.1 à 4.8.7 s'appliquent à toutes les révisions du document d'information et du formulaire de recueil du consentement de la personne qui se prête à la recherche dans les cas et les conditions prévues par la loi notamment aux articles L. 1123-9 et L. 1123-10 du code de la santé publique.

#### *4.9. Recueil des données et expression des résultats*

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

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

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

4.9.4. L'investigateur conserve les documents et données relatifs à la recherche biomédicale, qui lui sont spécifiques et qui sont listés dans le chapitre 8 de la présente annexe, et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment l'arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

4.9.5. Les aspects financiers de l'essai font l'objet d'un accord écrit entre le promoteur et l'investigateur.

4.9.6. L'investigateur met les documents et les données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit d'une recherche biomédicale à la disposition des personnes chargées du contrôle de qualité et dûment mandatées par le promoteur et des personnes appelées à collaborer aux essais ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L. 1121-3 et R. 5121-13 du code de la santé publique.

#### 4.10. *Informations disponibles au cours de la recherche*

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

#### 4.11. *Informations concernant la sécurité*

L'investigateur respecte les dispositions législatives et réglementaires en vigueur relatives à la notification des événements indésirables graves ainsi que des résultats d'analyse anormaux prévues notamment aux articles L. 1123-10 et R. 1123-54 du code de la santé publique.

#### 4.12. *Arrêt anticipé, temporaire ou suspension par l'AFSSAPS de la recherche biomédicale*

4.12.1. En cas d'arrêt anticipé, temporaire ou de suspension par l'AFSSAPS de la recherche, quel qu'en soit le motif, l'investigateur informe les personnes qui s'y prêtent dans les meilleurs délais et veille à ce que la meilleure prise en charge médicale leur soit offerte comme le prévoit, le cas échéant, le protocole.

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

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

#### 4.13. *Rapport final de la recherche*

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

#### 4.14. *Confidentialité des données*

4.14.1. Les investigateurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment l'article R. 5121-13 du code de la santé publique.

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

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

## 5. Promoteur

Dans le cadre de ses obligations, le promoteur s'assure notamment que les principes définis au chapitre 2 de la présente décision sont respectés au cours de la recherche.

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

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

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

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

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

5.1.4. Tous les accords conclus entre le promoteur et l'investigateur et toute autre personne impliquée dans la recherche sont établis par écrit ; ils peuvent figurer dans le protocole ou dans un document distinct.

Le cas échéant, les conventions concernant les avantages en nature ou en espèces procurés à l'investigateur par le promoteur et passées entre eux sont, avant leur mise en application, transmises aux ordres des professions médicales compétents, conformément à l'article L. 4113-6 du code de la santé publique.

Conformément à l'article R. 5124-66 du code de la santé publique, les entreprises pharmaceutiques sont autorisées à faire des dons destinés notamment à encourager la recherche à des personnes morales, sous réserve de leur déclaration préalable au préfet de département du lieu du siège de l'organisme bénéficiaire et à condition que ces dons ne procurent pas d'avantage individuel.

### 5.2. Organisme prestataire de services

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

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

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

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

### 5.3. Référent technique du promoteur pour la recherche

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

### 5.4. Conception de la recherche

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



5.4.2. Le contenu et les modalités de présentation du protocole et du rapport final d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain sont fixés par les arrêtés du ministre chargé de la santé du 19 mai 2006 et du 24 mai 2006.

#### 5.5. *Gestion de la recherche, traitement des données et archivage*

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

5.5.2. Lorsqu'il décide de constituer un comité de surveillance indépendant, le promoteur tient compte du guide établi par l'Agence européenne du médicament intitulé *Guideline on data monitoring committees* dans sa version en vigueur. Ce comité possède notamment des procédures opératoires standardisées et conserve une trace écrite de ses réunions.

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

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

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

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

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

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

f) Effectue des copies de sauvegarde appropriées des données ;

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

h) S'assure que les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de la recherche sont réalisés dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 susvisée et des textes réglementaires pris pour son application et, le cas échéant, la décision de la Commission nationale de l'informatique et des libertés du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérées dans le cadre des recherches biomédicales.

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

5.5.5. Le système utilisé par le promoteur pour identifier les personnes qui se prêtent à la recherche ne doit pas présenter d'ambiguïté et doit permettre une identification de toutes les données recueillies pour chacune de ces personnes, tout en préservant la confidentialité des informations relatives à ces personnes et dans le respect de la loi n° 78-17 susvisée et, le cas échéant, de la décision de la Commission nationale de l'informatique et des libertés du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérées dans le cadre des recherches biomédicales.

5.5.6. Le promoteur conserve les documents et données relatifs à la recherche biomédicale, qui lui sont spécifiques et qui sont listés au chapitre 8 de la présente annexe, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment l'arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

5.5.7. Pour les médicaments expérimentaux, le promoteur s'assure que les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication ou l'importation pendant la durée prévue à l'article R. 5124-57-6 du code de la santé publique.

5.5.8. Sans préjudice du 5.5.6 de la présente annexe, le promoteur ou un autre propriétaire des données conserve, dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou lorsque le médicament est autorisé, les documents et données relatifs à la recherche conformément à l'annexe de l'arrêté du 23 avril 2004 susvisé.

Lorsque les essais aboutissent à la commercialisation du médicament, les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux sont conservés par le promoteur ou un autre propriétaire des données aussi longtemps que le médicament est autorisé, conformément à l'article R. 5124-57-6 du code de la santé publique.

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

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

### 5.6. *Sélection des investigateurs et information des parties concernées*

5.6.1. Le promoteur est responsable de la sélection du ou des investigateurs. Il s'assure que chaque investigateur possède la compétence appropriée et qu'il dispose des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent (voir 4.1 et 4.2). Il s'assure également de la disponibilité de l'investigateur pour conduire correctement la recherche envisagée.

Le cas échéant, le promoteur s'assure de la validité de l'autorisation prévue par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur, délivrée au lieu de recherches, au regard de la recherche qu'il entend réaliser.

5.6.2. Avant de conclure un accord avec un investigateur concernant sa participation à une recherche, le promoteur lui communique les renseignements relatifs à cette recherche prévus à l'article R. 5121-15 du code de la santé publique.

Lorsqu'une recherche est conduite dans un établissement de santé, le promoteur fait connaître préalablement pour information au directeur de l'établissement et, le cas échéant, au pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur les renseignements prévus respectivement aux articles R. 1123-63 et R. 1123-64 du code de la santé publique.

5.6.3. Le promoteur obtient de la part du ou des investigateurs qu'ils s'engagent à :

- conduire la recherche conformément aux présentes bonnes pratiques cliniques, aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et au protocole tel qu'approuvé par le CPP et par l'AFSSAPS, dans le respect de leurs compétences respectives ;
- respecter les procédures concernant le recueil et la transmission des données de la recherche ;
- permettre le suivi, le contrôle de qualité et l'audit de la recherche (voir 4.1.4) ;
- conserver les documents essentiels relatifs à la recherche jusqu'à ce que le promoteur informe le ou les investigateurs que cela ne sera plus nécessaire.

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

5.6.4. Lorsque des analyses de biologie médicale sont prévues dans le cadre d'une recherche biomédicale, les éléments du protocole relatifs à ces analyses sont établis conformément aux dispositions législatives et réglementaires et en particulier l'arrêté du 26 novembre 1999 modifié relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

### 5.7. *Répartition des fonctions*

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

### 5.8. *Indemnité versée aux personnes qui se prêtent à la recherche et à leurs ayants droit et indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour ces personnes*

5.8.1. Le promoteur souscrit une assurance, dans les conditions prévues à l'article L. 1121-10 du code de la santé publique, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant en cas de conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête ou pour ses ayants droit.

5.8.2. Les contrats d'assurance souscrits par le promoteur sont conformes aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, et notamment les articles R. 1121-5 à R. 1121-10 du code de la santé publique.

5.8.3. Le promoteur ne verse aucune contrepartie financière directe ou indirecte aux personnes qui se prêtent à l'essai, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies, conformément aux dispositions de l'article L. 1121-11 du code de la santé publique.

### 5.9. *Financement de la recherche*

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

5.9.2. Conformément aux dispositions de l'article R. 5121-17 du code de la santé publique, le promoteur fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement.

Selon le deuxième alinéa de l'article R. 1121-4 du code de la santé publique, le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole ou pour la mise en œuvre de celui-ci. Lorsque la recherche est réalisée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

#### 5.10. *Autorisation par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*

Le promoteur obtient pour la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain et ses modifications substantielles, préalablement à leur mise en œuvre, l'autorisation de l'AFSSAPS, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### 5.11. *Avis du comité de protection des personnes*

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

#### 5.12. *Informations concernant les médicaments expérimentaux*

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

5.12.2. Le promoteur valide et actualise la brochure pour l'investigateur conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment l'arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain).

5.12.3. Les informations mentionnées aux articles R. 5121-15, R. 1123-63 et R. 1123-64 du code de la santé publique concernant les médicaments expérimentaux sont adressées par le promoteur à l'investigateur et, le cas échéant, au directeur de l'établissement où est réalisée la recherche, et si cet établissement dispose d'une pharmacie à usage intérieur au pharmacien en assurant la gérance (voir 5.6.2).

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

5.13.1. Le promoteur veille à ce que la fabrication, la préparation, l'importation (en provenance d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen), l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux soient effectués dans le respect des exigences législatives et réglementaires (notamment les articles suivants du code de la santé publique : L. 5124-1 pour les établissements pharmaceutiques, L. 5126-1, L. 5126-5 et L. 5126-11 pour les pharmacies à usage intérieur et L. 1121-13 pour les lieux de recherches).

Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des médicaments expérimentaux à l'usage prévu par le protocole.

Il s'assure également que les médicaments expérimentaux sont préparés, étiquetés et, le cas échéant, mis en insu selon les bonnes pratiques dont les principes sont fixés par décision du directeur général de l'AFSSAPS.

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

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

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

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

#### 5.14. *Mise à disposition et gestion des médicaments expérimentaux*

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

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

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

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

5.14.4. Le promoteur :

a) S'assure que les médicaments expérimentaux sont mis à la disposition des investigateurs en temps voulu ;  
b) Tient à jour et conserve une documentation de l'expédition, de la réception, du retour et de la destruction des médicaments expérimentaux (voir également chapitre 8 de la présente annexe) ;

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

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

5.14.5. Le promoteur :

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

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

5.14.6. Préalablement à la mise à disposition de médicaments expérimentaux d'un investigateur à d'autres investigateurs, conformément au troisième alinéa de l'article R. 5124-3-1 du code de la santé publique, le promoteur approuve par écrit le circuit envisagé et s'assure qu'il est respecté.

5.14.7. Indépendamment de la mise à disposition de médicaments expérimentaux prévue au troisième alinéa de l'article R. 5124-3-1 du code de la santé publique, les transferts des médicaments expérimentaux d'un lieu de recherches à un autre doivent rester exceptionnels et peuvent être réalisés, par exemple, lors de la fermeture d'un lieu de recherches qui n'inclut pas ou plus de personne. Le promoteur s'assure que ces transferts sont effectués dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur (conformément aux bonnes pratiques de fabrication).

### 5.15. Accès aux données

5.15.1. Le promoteur s'assure que le protocole ou tout autre accord écrit précise que les investigateurs mettent les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit d'une recherche biomédicale à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L. 1121-3 et R. 5121-13 du code de la santé publique.

5.15.2. La vérification de la cohérence des données recueillies avec les données sources implique la consultation directe des données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle. Ces activités doivent obéir à des règles très strictes en matière de confidentialité. Ainsi, les personnes chargées de cette vérification doivent avoir été individuellement mandatées à cet effet par le promoteur. Les personnes ainsi mandatées étant appelées à collaborer aux recherches sont soumises au secret professionnel, notamment dans les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal, au même titre que les investigateurs eux-mêmes (voir également 1.1).

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

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

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

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

5.16.2. Le promoteur respecte les dispositions législatives et réglementaires en vigueur concernant la transmission aux investigateurs, au CPP concerné et à l'AFSSAPS de toute suspicion d'effet indésirable grave, de tout fait nouveau et de toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

5.16.3. En application de l'article R. 1123-44 du code de la santé publique, le promoteur tient des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui sont notifiés par le ou les investigateurs.

### 5.17. Déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux

5.17.1. Concernant la vigilance des recherches biomédicales portant sur un médicament à usage humain, le promoteur respecte les dispositions législatives et réglementaires en vigueur (prévues notamment aux articles L. 1123-10, R. 1123-38 et suivants du code de la santé publique).

5.17.2. Le promoteur déclare à l'AFSSAPS et au CPP concerné les suspicions d'effets indésirables graves inattendus et les faits nouveaux conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (prévues notamment à l'arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain).

5.17.3. Le promoteur transmet à l'AFSSAPS et au CPP concerné un rapport de sécurité tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles, conformément aux dispositions de l'article R. 1123-53 du code de la santé publique et à l'arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

### 5.18. Suivi de la recherche (monitoring ou monitoring)

#### 5.18.1. Objectifs :

Les objectifs du monitoring sont de vérifier que :

- a) Les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits ;
- b) Les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources ;
- c) La recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, à la présente annexe et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### 5.18.2. Sélection et qualification des moniteurs :

- a) Les moniteurs sont dûment mandatés par le promoteur ;
- b) Les moniteurs ont la compétence nécessaire pour assurer le suivi de la recherche de manière adéquate. Cette compétence est documentée ;

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

#### 5.18.3. Etendue et modalités du suivi de la recherche :

Le promoteur s'assure que les recherches biomédicales sont suivies de manière adéquate. Il détermine l'étendue et les modalités appropriées du suivi en se basant sur des aspects tels que l'objectif, le plan expérimental, la complexité de la recherche, la mise en insu, le nombre de personnes participant à la recherche, les critères d'évaluation et la durée de la recherche. D'une manière générale, il convient de procéder à un suivi sur le lieu de recherches avant, pendant et à la fin de la recherche.

Cependant, dans certains cas exceptionnels, le promoteur peut décider qu'un suivi centralisé accompagné de procédures telles que la formation des investigateurs, des réunions et des instructions écrites détaillées peut garantir une conduite appropriée de la recherche conformément aux présentes bonnes pratiques cliniques.

Ce type de suivi ne peut être envisagé sans une vérification préalable sur le lieu de recherches que les ressources disponibles et l'organisation proposée dans ce lieu sont appropriées pour la conduite de la recherche (voir 4.1 et 4.2).

Les données à vérifier peuvent être sélectionnées à l'aide d'un échantillonnage statistique.

#### 5.18.4. Fonctions du moniteur :

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

- a) Il assure la liaison entre le promoteur et l'investigateur ;
- b) Il vérifie que les compétences de l'investigateur et du personnel de son équipe ainsi que les ressources allouées à la recherche sont appropriées (voir 4.1, 4.2 et 5.6) et qu'elles le restent pendant toute la durée de la recherche. Il vérifie que les installations, y compris les laboratoires, et le matériel sont adéquats pour réaliser la recherche correctement et en toute sécurité pendant toute la durée de celle-ci ;
- c) Il vérifie, pour les médicaments expérimentaux :
  - que la durée et les conditions de stockage sont adéquates et que l'approvisionnement est suffisant pendant toute la durée de cette recherche ;
  - que les médicaments expérimentaux sont dispensés uniquement aux personnes se prêtant à la recherche et aux doses spécifiées dans le protocole ;
  - que les instructions nécessaires concernant l'utilisation, la manipulation, la conservation et le retour des médicaments expérimentaux ont été données aux personnes qui se prêtent à la recherche ;
  - que la réception, l'utilisation et le retour des médicaments dans les lieux de recherches sont contrôlés et documentés de manière adéquate ;

- que la destruction éventuelle dans les lieux de recherches des médicaments non utilisés est effectuée conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et en accord avec le promoteur ;
- d) Il vérifie que l'investigateur respecte le protocole en vigueur ;
- e) Il vérifie que le consentement libre, éclairé et écrit a été obtenu pour chaque personne qui se prête à la recherche, préalablement au début de la recherche, conformément aux dispositions législatives en vigueur ;
- f) Il s'assure que l'investigateur a reçu les informations prévues à l'article R. 5121-15 du code de la santé publique ainsi que tous les autres documents et matériels nécessaires à la conduite appropriée de la recherche ;
- g) Il s'assure que l'investigateur et le personnel de son équipe impliqué dans la recherche ont été informés de manière appropriée ;
- h) Il vérifie que l'investigateur et le personnel de son équipe impliqué dans la recherche accomplissent leurs fonctions conformément au protocole et à tout autre accord écrit entre le promoteur et l'investigateur, et qu'ils n'ont pas délégué ces fonctions à une personne non autorisée ;
- i) Il vérifie que l'investigateur ne recrute que des personnes éligibles pour la recherche ;
- j) Il vérifie l'évolution du recrutement des personnes dans la recherche ;
- k) Il vérifie que les documents sources et tous les autres enregistrements relatifs à la recherche sont exacts, complets, maintenus à jour et conservés ;
- l) Il vérifie que l'investigateur fournit l'ensemble des rapports, notifications, demandes et soumissions requis et que ces documents sont exacts, complets, enregistrés au fur et à mesure, lisibles, datés et permettent d'identifier la recherche ;
- m) Il vérifie que les données des cahiers d'observation, des documents sources et des autres enregistrements relatifs à l'essai sont exactes, complètes et cohérentes entre elles. Le moniteur vérifie particulièrement :
  - que les données requises par le protocole sont rapportées avec exactitude dans les cahiers d'observation ou tout autre document et sont cohérentes avec les documents sources ;
  - que les modifications de posologie ou de prise en charge thérapeutique sont bien documentées pour chaque personne se prêtant à la recherche ;
  - que les événements indésirables et les traitements concomitants sont rapportés conformément au protocole dans les cahiers d'observation ;
  - que les visites auxquelles les personnes qui se prêtent à la recherche ne se sont pas présentées, les tests non effectués et les examens non réalisés sont rapportés clairement comme tels dans les cahiers d'observation ;
  - que tout arrêt prématuré de la participation à la recherche à l'initiative de l'investigateur ou de la personne qui se prête à cette recherche est rapporté et expliqué dans le cahier d'observation ;
- n) Il informe l'investigateur de toute erreur, omission ou donnée illisible dans les cahiers d'observation. Le moniteur s'assure que les corrections, ajouts ou suppressions sont effectués, datés, expliqués si nécessaire et paraphés par l'investigateur ou un membre de son équipe autorisé pour ce faire. Cette autorisation doit être documentée ;
- o) Il s'assure que les événements indésirables sont rapportés de manière appropriée dans les délais prévus par le protocole et les dispositions législatives et réglementaires en vigueur ;
- p) Il s'assure que l'investigateur conserve les documents essentiels (voir chapitre 8 de la présente annexe) ;
- q) Il signale à l'investigateur les déviations au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux présentes bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, et prend les mesures appropriées pour éviter que ces déviations ne se reproduisent.

#### 5.18.5. Procédures de suivi de la recherche :

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

#### 5.18.6. Rapport de suivi de la recherche :

- a) Le moniteur établit à l'attention du promoteur un rapport écrit après chaque visite de lieu de recherches ou chaque communication pertinente au regard de la recherche ;
- b) Les rapports de suivi mentionnent la date, le lieu de recherches, le nom du moniteur et le nom de l'investigateur ou des autres personnes rencontrées ou contactées ;
- c) Les rapports de suivi comportent un résumé des éléments de la recherche que le moniteur a contrôlés et font état des observations et faits significatifs, déviations et insuffisances, conclusions, mesures prises ou à prendre ainsi que les actions recommandées à des fins de conformité ;
- d) L'examen des rapports de suivi et les suites données à ces rapports par le promoteur sont documentés par un représentant désigné par le promoteur.

#### 5.19. Audit

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

#### 5.19.1. Objectif :

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

#### 5.19.2. Sélection et compétence des auditeurs :

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

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

#### 5.19.3. Procédures d'audit :

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

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

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

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

e) Pour tout audit d'une recherche biomédicale, le promoteur dispose d'un certificat d'audit.

### 5.20. Non-conformité

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

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

#### 5.21. Arrêt anticipé, temporaire ou suspension par l'AFSSAPS de la recherche biomédicale

Le promoteur informe l'AFSSAPS et le CPP concerné de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (notamment les articles L. 1123-11 et R. 1123-59 du code de la santé publique).

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

#### 5.22. Rapport final de la recherche

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

#### 5.23. Essais multicentriques

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

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

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

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

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

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

## 6. Protocole

Le protocole est conforme à l'arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

## 7. Brochure pour l'investigateur

La brochure pour l'investigateur est conforme à l'arrêté du 19 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

## 8. Documents essentiels relatifs à la recherche biomédicale

### 8.1. Introduction

Les documents et données relatifs à la recherche constituent les documents essentiels qui composent le dossier permanent de la recherche. Ces documents, individuellement et collectivement, permettent l'évaluation de la réalisation d'une recherche et la qualité des données produites. Ces documents servent à démontrer que l'investigateur, le promoteur ainsi que tout intervenant dans la recherche respectent les dispositions de la présente annexe ainsi que les textes législatifs et réglementaires en vigueur et, en particulier, l'arrêté du 23 avril 2004 susvisé, lorsque les documents sont présentés à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.

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

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

Le contenu des documents essentiels est adapté aux spécificités de chaque étape du déroulement de la recherche biomédicale.

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

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

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

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

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

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

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

Le promoteur désigne des personnes responsables des archives dans son organisation. L'accès aux archives est limité aux personnes dûment autorisées.



Les moyens employés pour conserver les documents essentiels doivent permettre que ces documents restent complets et lisibles tout au long de la période de conservation requise. Ces moyens ainsi que les outils nécessaires à leur lecture sont mis à disposition des autorités compétentes qui en feraient la demande.

Toute modification des enregistrements doit pouvoir être tracée.

Tout changement de propriété des données est documenté. Le nouveau propriétaire assume la responsabilité de la conservation et de l'archivage des données conformément aux dispositions en vigueur.

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

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

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.2.1	Brochure pour l'investigateur.	Documenter que l'ensemble des informations sur le médicament expérimental qui sont disponibles et pertinentes pour la recherche considérée ont été fournies.	X	X	X	
8.2.2	Protocole et amendements éventuels signés, spécimens du cahier d'observation et de tout document/support servant au recueil des données (exemple : carnet d'autoévaluation).	Objectiver l'acceptation par l'investigateur et le promoteur du protocole et de ses amendements.	X	X		
8.2.3	Information communiquée à la personne qui se prête à la recherche et formulaire de recueil de son consentement : - supports susceptibles d'être utilisés en vue du recrutement des personnes ; - document d'information ; - formulaire de recueil du consentement.	Assurer que le contenu de l'annonce et les modalités de recrutement sont appropriés et ne sont pas coercitifs.	X	X		
		Résumer les informations communiquées à la personne dont le consentement est sollicité, conformément à la législation en vigueur.	X	X		
		Objectiver le recueil par écrit du consentement, conformément à la législation en vigueur.	X	X		
8.2.4	Aspects financiers de la recherche.	Documenter l'accord financier de la recherche entre le promoteur et les parties suivantes : investigateur, direction de l'établissement de santé ou autre établissement...	X (partie le concernant)	X (partie le concernant)		X (partie le concernant)
8.2.5	Contrat d'assurance garantissant la responsabilité civile du promoteur.	Garantir l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.		X		
	Attestation délivrée par l'assureur.		X	X		
8.2.6	Contrats ou conventions signés entre les différentes personnes : promoteur, organisme prestataire de services, investigateur, représentant légal de l'établissement, pharmacie à usage intérieur, laboratoire d'analyses...	Documenter les accords conclus de façon écrite entre les différentes personnes.	X (partie le concernant)	X (partie le concernant)	X (partie le concernant, le cas échéant)	X (partie le concernant, le cas échéant)

TITRE DU DOCUMENT	FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
		Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.2.7 Dossier de demande d'avis auprès du CPP et échanges de correspondances.  Avis du CPP.	Documenter que le projet de recherche a été soumis à l'avis du CPP et assurer une traçabilité de la version et des dates des documents sur lesquels le CPP s'est prononcé.  Prouver l'avis favorable du CPP, nécessaire au commencement de la recherche.	X	X		
8.2.8 Nom des personnes du CPP ayant délibéré sur le projet de la recherche.	Prouver la conformité de la constitution du CPP aux dispositions législatives et réglementaires.	X (noté sur l'avis)	X (noté sur l'avis)		
8.2.9 Dossier de demande d'autorisation déposé à l'AFSSAPS et échanges de correspondances.  Autorisation de l'AFSSAPS ou, à défaut, accusé de réception de l'AFSSAPS indiquant, le cas échéant, la date à laquelle, à défaut d'une autorisation expresse, la recherche est réputée autorisée.	Prouver que l'autorisation de l'AFSSAPS a été obtenue avant la mise en œuvre de la recherche, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.	X	X		
8.2.10 <i>Curriculum vitae</i> des investigateurs et des collaborateurs impliqués dans la recherche.  Liste des collaborateurs de l'investigateur.  Autorisation de lieu de recherches biomédicales, le cas échéant.	Pour l'investigateur, permettre d'évaluer la compétence et l'aptitude à diriger et surveiller la recherche.  Pour les collaborateurs, permettre d'évaluer la possibilité d'exercer des fonctions dans le cadre de la recherche.  Prouver l'autorisation du lieu pour mener à bien des recherches (notamment conformité à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique).	X (lieu concerné)  X (lieu concerné)  X	X  X  X		
8.2.11 Valeurs ou bornes des valeurs de référence des analyses de laboratoire ou des tests et examens prévus dans le protocole en vue d'évaluer l'efficacité ou la sécurité du médicament.	Documenter les valeurs de référence.	X	X		
8.2.12 Document concernant la méthode analytique, le contrôle de qualité, l'expression et la transmission des résultats, si ce document a été établi par le biologiste comme le conseille l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.  Autorisations et documents administratifs prévus par les exigences législatives et réglementaires en vigueur (exemples : certification, accréditation, évaluation du contrôle de qualité interne ou externe...).	Documenter la méthode analytique et le travail à réaliser par le laboratoire d'analyses pour la recherche.  Prouver l'autorisation d'installations pour mener à bien les analyses ou tests.	X  X (si nécessaire)	X  X		

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.2.13	Modèles d'étiquettes des médicaments expérimentaux.	Permettre de vérifier la conformité de l'étiquetage à l'article R. 5121-16 du code de la santé publique et l'adéquation par rapport à l'utilisation prévue.	X pour les pharmaciens des lieux de recherches autorisés au titre de l'article L. 1121-13 du code de la santé publique lorsqu'ils réalisent l'étiquetage.	X	X lorsque l'étiquetage est réalisé par la PUI.	
8.2.14	Instructions concernant la détention, le conditionnement, la dispensation et l'utilisation des médicaments expérimentaux et des matériels nécessaires à la recherche (si non précisé dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur).	Documenter les instructions concernant la détention, le conditionnement, la dispensation et l'utilisation des médicaments expérimentaux et des matériels nécessaires à la recherche.	X (ou PUI)	X	X	
8.2.15	Documentation concernant l'expédition et la réception des médicaments expérimentaux et des matériels nécessaires à la recherche.	Documenter les dates d'expédition, les numéros de lots, le mode d'expédition; permettre de suivre les lots de médicaments, le contrôle des conditions d'expédition, la réception, la comptabilité.	X (ou PUI)	X	X	
8.2.16	Certificat de libération des lots par la personne qualifiée mentionnée à l'article 13.2 de la directive 2001/20/CE susvisée et information relative au médicament expérimental prévue aux articles R. 1123-64 et R. 5121-15 du code de la santé publique et, le cas échéant, certificats d'analyse des médicaments expérimentaux expédiés.	Documenter la libération des médicaments expérimentaux dans la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ainsi que leur identité, leur pureté et leur dosage.	X (ou PUI)	X	X	
8.2.17	Procédures de levée de l'insu. Description de l'attribution des traitements aux personnes et système permettant l'accès au code de randomisation en cas d'urgence.	Documenter le système qui, en cas d'urgence, doit permettre d'identifier rapidement le médicament expérimental pour une seule personne qui se prête à la recherche à la fois.	X (ou PUI)	X (ou tierce personne)	X	
8.2.18	Original de la liste ou du code de randomisation.	Documenter la méthode de randomisation et permettre d'identifier le traitement attribué à chaque personne qui se prête à la recherche dans le cadre de la randomisation.		X (ou tierce personne)		
8.2.19	Rapport de la visite préalable à la recherche (peut être combiné avec 8.2.20).	Evaluer l'adéquation du lieu de recherches et des personnels à la conduite de la recherche dans ce lieu.		X		

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.2.20	Rapport de la visite de mise en place de la recherche (peut être combiné avec 8.2.19).	Documenter la revue des procédures et des modalités pratiques du déroulement de la recherche, avec l'investigateur et l'équipe impliquée dans la recherche.	X	X		
8.2.21	Titre et objectif de la recherche (sauf si précisé dans le protocole, si celui-ci a été transmis à la PUI ou au directeur de l'établissement).		X	X	X	X (titre de la recherche seulement)
8.2.22	Identité du ou des investigateurs et du ou des lieux concernés dans l'établissement.		X	X	X	X
	Identité des autres investigateurs qui participent au même essai et des lieux où ils conduisent leurs travaux.		X	X		
8.2.23	La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de celle-ci.		X	X	X	X
8.2.24	Les éléments du protocole et, le cas échéant, toutes autres informations utiles concernant la prise en charge des médicaments expérimentaux (sauf si précisé dans le protocole, si celui-ci a été transmis au directeur de l'établissement) (peut être combiné avec le point 8.2.6).			X		X
8.2.25	Les éléments du protocole de la recherche utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés (sauf si précisé dans le protocole, si celui-ci a été transmis à la PUI) (peut être combiné avec le point 8.2.14).			X	X	
8.2.26	Les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux mentionnés aux 2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> de l'article R. 5121-15 du code de la santé publique (sauf si précisé dans le protocole, si celui-ci a été transmis à la PUI) (peut être combiné avec le point 8.2.16).		X	X	X	
8.2.27	Le cas échéant, la période d'exclusion mentionnée à l'article L. 1121-12 (peut être combiné avec les points 8.2.2 et 8.2.3).		X	X		
8.2.28	Les références des autorisations de mises sur le marché éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations (peut être combiné avec le point 8.2.1).		X	X		

### 8.3. Documents établis pendant le déroulement de la recherche biomédicale et personnes responsables de leur conservation

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

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.3.1	Mises à jour de la brochure pour l'investigateur.	Documenter le fait que les nouvelles informations pertinentes concernant les médicaments expérimentaux sont fournies au fur et à mesure.	X	X	X	
8.3.2	Amendements/modifications éventuels des documents suivants: - protocole et cahier d'observation; - document d'information et formulaire de recueil du consentement; - supports susceptibles d'être utilisés en vue du recrutement des personnes; - autres supports de recueil des données.	Documenter les révisions qui ont été effectuées sur ces documents au cours de la recherche. Prouver l'adéquation entre la version des documents mis à jour et le déroulement de la recherche.	X	X		
8.3.3	Dossier de demande d'avis complémentaire communiqué auprès du CPP en cas de modification substantielle et échanges de correspondances.  Avis du CPP pour toute modification substantielle de la recherche.	Documenter les contacts avec le CPP au cours de la recherche, notamment le fait que les modifications substantielles (apportées par rapport éléments du dossier qui lui a été initialement soumis) ont obtenu un avis favorable du CPP avant leur mise en œuvre ou que ce dernier a été informé.  Documenter l'avis favorable du CPP nécessaire à la mise en place de l'amendement.		X		
8.3.4	Dossier de demande d'autorisation auprès de l'AFSSAPS en cas de modification substantielle et échanges de correspondances.  Autorisation de l'AFSSAPS pour toute modification substantielle de la recherche et, le cas échéant, la preuve de l'envoi à l'AFSSAPS suivie d'un délai de 35 jours, à défaut d'une autorisation expresse.	Documenter l'autorisation de l'AFSSAPS ou son information pour la mise en œuvre des modifications substantielles de la recherche, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.		X		
8.3.5	<i>Curriculum vitae</i> des investigateurs et des collaborateurs de l'investigateur recrutés au cours de la recherche.  Liste des collaborateurs de l'investigateur mise à jour.	Voir 8.2.10.	X (lieu concerné)  X (lieu concerné)	X  X		
8.3.6	Modifications et mises à jour des documents et des valeurs ou bornes des valeurs de référence présentés en 8.2.11.	Voir 8.2.11. Documenter les valeurs de référence modifiées au cours de la recherche.	X	X		

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.3.7	Modifications des documents présentés en 8.2.12.	Voir 8.2.12. Documenter que la méthode analytique et le travail à réaliser par le laboratoire d'analyses ainsi que les autorisations d'installations, de personnes ou de lieux restent appropriés pendant toute la durée de la recherche.	X (si nécessaire)	X		
8.3.8	Documentation concernant l'expédition et la réception des médicaments expérimentaux et des matériels nécessaires à la recherche.	Voir 8.2.15.	X (ou PUI)	X	X	
8.3.9	Certificat de libération des lots par la personne qualifiée de l'Union européenne et information relative au médicament expérimental prévue aux articles R.5121-15 et R.1123-64 du code de la santé publique et, le cas échéant, certificats d'analyse des éventuels nouveaux lots de médicaments expérimentaux.	Voir 8.2.16.	X (ou PUI)	X	X	
8.3.10	Rapports des visites périodiques de suivi de la recherche.	Documenter les dates de visites, les points contrôlés et discutés et les résultats de ces visites par le moniteur.		X		
8.3.11	Communications autres que les visites effectuées sur le lieu de recherches : - lettres ; - comptes rendus de réunions ; - comptes rendus téléphoniques ; - messages électroniques ; - télécopies...	Documenter tout contact pertinent concernant la gestion et la conduite de la recherche, les déviations au protocole, les événements indésirables.	X	X		
8.3.12	Documents d'information et formulaires de recueil du consentement complétés, datés et signés.	Prouver que le consentement libre, éclairé, recueilli par écrit de chaque personne qui se prête à la recherche a été obtenu avant sa participation à la recherche, et conformément à la loi. Objectiver l'accord donné par la personne concernée aux personnes chargées du contrôle de la qualité d'accéder aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle (voir 8.2.3).	X (original)	(X) (éventuellement copie ou 2 <sup>e</sup> original placé dans une enveloppe scellée)		
8.3.13	Documents sources.	Prouver l'existence de la personne qui se prête à la recherche et l'intégrité des données rapportées. Inclure les documents originaux liés à la recherche, les traitements et les antécédents de la personne.	X			
8.3.14	Cahiers d'observation complétés, datés et signés et tout autre document/support servant au recueil des données.	Attester que l'investigateur confirme les données recueillies et transmises au promoteur.	X (copie)	X (original)		

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.3.15	Documentation des corrections apportées aux cahiers d'observation et à tout autre document/support servant au recueil des données.	Documenter les corrections et les ajouts au cahier d'observation, ou à tout autre document/support servant au recueil des données, par des personnes dûment autorisées pour ce faire.	X (copie)	X (original)		
8.3.16	Documentation de la notification au promoteur par l'investigateur des événements indésirables conformément aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'au protocole.  Registres détaillés de tous les événements indésirables notifiés par les investigateurs au promoteur mentionnés à l'article R. 1123-44.	Voir 8.3.17 et 8.3.18. Voir chapitre investigateur, 4.11.  Prouver que les dispositions applicables sont respectées. Par exemple : extraction de la base de données relative aux événements indésirables.	X	X  X		
8.3.17	Documentation de la notification par le promoteur au CPP et à l'AFSSAPS des suspicions d'effets indésirables graves inattendus et des faits nouveaux, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.	Prouver que les dispositions applicables sont respectées. Permettre à l'investigateur d'être informé que la suspicion d'effet indésirable grave inattendu a été déclaré à l'AFSSAPS et au CPP par le promoteur.	X (selon le protocole et dans le respect de l'insu le cas échéant)	X		
8.3.18	Documentation de la notification par le promoteur aux investigateurs concernés de toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes.	Prouver que les exigences applicables sont respectées.	X	X		
8.3.19	Documentation de la transmission par le promoteur à l'AFSSAPS et au CPP du ou des rapports de sécurité (mentionnés à l'article R. 1123-53 du code de la santé publique) tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles.	Prouver la transmission du ou des rapports de sécurité au CPP et à l'AFSSAPS.	X (si prévu par une procédure et si nécessaire)	X		
8.3.20	Liste des personnes sélectionnées dans la recherche.	Identifier les personnes sélectionnées, ayant donné leur consentement et ayant éventuellement déjà eu un premier examen, durant la période de sélection de la recherche. Ces personnes ne sont pas encore considérées comme incluses dans la recherche biomédicale.	X	X (si nécessaire chez le promoteur. Liste rendue anonyme toujours dans ce cas)		
8.3.21	Liste de correspondance des codes d'identification des personnes incluses dans la recherche avec l'identité de ces personnes.	Permettre à l'investigateur d'avoir la liste exhaustive des personnes incluses dans la recherche et auxquelles un numéro a été attribué dans la recherche, en vue notamment d'accéder aux dossiers sources.	X			

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.3.22	Liste chronologique des inclusions des personnes dans la recherche.	Faire état de l'inclusion chronologique des personnes dans la recherche ; les personnes sont identifiées par leur numéro dans la recherche. Peut être combinée avec la liste prévue au 8.3.21.	X	X (si nécessaire chez le promoteur. Liste rendue anonyme toujours dans ce cas)		
8.3.23	Documents de gestion et de comptabilité des médicaments expérimentaux sur le lieu de recherches.	Permettre de contrôler que les médicaments ont été utilisés conformément au protocole. Pour l'investigateur ou la PUI, cela correspond à la documentation disponible sur le lieu de recherches prévue aux points 4.6 de la présente annexe. Pour le promoteur, cela correspond à la documentation relative aux circuits des médicaments expérimentaux et les bilans comparatifs.	X ( en collaboration avec la PUI, le cas échéant )	X	X	
8.3.24	Document de recueil des signatures et paraphe des personnes autorisées à saisir ou corriger des données dans le cahier d'observation.	Permettre de vérifier que les données ont été recueillies dans le cahier d'observation par des personnes autorisées.	X	X		
8.3.25	Document de gestion des échantillons biologiques prélevés (le cas échéant).	Permettre de connaître l'identification et la localisation des échantillons biologiques conservés, si des dosages/analyses ont besoin d'être refaits.	X	X		

#### 8.4. Documents établis après la fin ou l'arrêt anticipé de la recherche biomédicale et personnes responsables de leur conservation

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

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.4.1	Documentation finale de la gestion et de la comptabilité des médicaments.	Permettre de vérifier que le ou les médicaments expérimentaux ont été utilisés conformément au protocole. Doit comprendre la comptabilité finale et le bilan comparatif des médicaments expérimentaux : - reçus sur le lieu de recherches ; - dispensés aux personnes ; - retournés par les personnes à l'investigateur/PUI ; - retournés par l'investigateur/PUI au promoteur.	X ( en collaboration avec la PUI le cas échéant )	X	X	



TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
8.4.2	Documentation de la destruction des médicaments expérimentaux non utilisés (par exemple, certificat ou attestation confirmant la destruction des médicaments expérimentaux).	Documenter les modalités de cette destruction. Doit clairement identifier et permettre la traçabilité des lots ou des numéros d'identification des personnes qui se prêtent à la recherche ou des numéros de traitements concernés ainsi que les quantités effectivement détruites.	X (PUI si détruit par le pharmacien de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement)	X (destruction toujours sous la responsabilité du promoteur)	X (si destruction assurée par la PUI)	
8.4.3	Liste complète de la correspondance des codes d'identification des personnes incluses dans la recherche avec l'identité de ces personnes.	Permettre à l'investigateur d'avoir la liste exhaustive des personnes ayant participé à la recherche, afin d'accéder aux dossiers archivés en cas d'audit ou d'inspection. Cette liste doit être conservée conformément aux dispositions législatives et réglementaires en matière de confidentialité.	X			
8.4.4	Certificat d'audit, en cas d'audit.	Prouver qu'un audit a été réalisé sur la recherche.		X		
8.4.5	Rapport de clôture des activités de suivi de la recherche.	Permettre de savoir quand les activités de clôture des lieux de recherches ont été effectuées ; lors de la clôture des activités de suivi de la recherche, l'ensemble des documents et données relatifs à la recherche à conserver et leur localisation seront vérifiés.		X		
8.4.6	Documents permettant l'accès au code de randomisation en cas d'urgence et documentation de toute levée de l'insu survenue au cours de la recherche.	Documents retournés au promoteur pour faire état de toute levée de l'insu survenue.		X		
8.4.7	Déclaration de fin de recherche.  Information des investigateurs de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé.	Documenter que la recherche est terminée ou arrêtée de manière anticipée (information transmise par le promoteur à l'AFSSAPS et au CPP conformément à l'article R. 1123-59 du code de la santé publique).  Documenter que l'investigateur a été informé de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé.	X	X		
8.4.8	Information des investigateurs des résultats de la recherche par l'investigateur coordonnateur ou le promoteur.  Résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final.	Documenter que les investigateurs ont été informés des résultats de la recherche conformément à l'article R. 1123-60 du code de la santé publique. Il peut s'agir du résumé du rapport final.  Documenter la transmission à l'AFSSAPS des résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final.	X	X	X	

TITRE DU DOCUMENT		FINALITÉ du document	RESPONSABLE DE LA CONSERVATION			
			Investigateur	Promoteur	Pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de santé	Directeur de l'établissement de santé
	Rapport final de la recherche.	Description complète et écrite de la recherche à la fin de cette dernière ou à son arrêt anticipé.	X (investigateur coordonna- teur le cas é c h é a n t)	X		
8.4.9	Document récapitulatif par personne se prêtant à la recherche, si ce document a été établi par le biologiste comme le conseille l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale, indiquant: les différents résultats avec la date et l'heure de prélèvement et celle de l'exécution des analyses, les résultats des échantillons de contrôle avec les mêmes renseignements chronologiques, les éventuelles remarques ainsi que les incidents survenus.	Documenter l'ensemble des résultats pour un type d'analyse donné; document réalisé par le biologiste conformément à l'arrêté du 26 novembre 1999 modifié relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.	X (laboratoire d'analyses de biologie médicale situé sur le territoire français)			