



78







National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health

Department of Health and Human Services

La *Division of Microbiology and Infectious Diseases* (DMID), le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) et les *National Institutes of Health* (NIH) soutiennent, au moyen de contrats et de subventions, un grand nombre d’études et d’essais cliniques. Ces informations sont fournies pour aider les investigateurs soutenus par la DMID à établir un dossier réglementaire comportant les documents essentiels pour chacune de leurs études. Ce dossier est divisé en plusieurs sections relatives aux divers documents spécifiques et inclut des formulaires types. Des formulaires spécifiques à l’étude pourront être fournis par les responsables de la gestion de l’étude dans le cas d’un essai multicentrique. Les sites pourront organiser leurs documents différemment, mais tous les documents essentiels doivent figurer dans le dossier.

Un dossier réglementaire doit être établi au début de chaque étude et être mis à jour tout au long de l’étude. Les dossiers relatifs à l’étude (à l’exception des formulaires de consentement utilisés ultérieurement) doivent être conservés pendant un minimum de deux ans suivant la date de la demande d’autorisation faite auprès de la *Food and Drug Administration*, ou dans un délai de deux ans à compter de l’arrêt officiel du développement clinique du produit de recherche. Le site doit contacter la DMID pour obtenir une autorisation avant de détruire tout dossier relatif à l’étude.

Pendant ou après l’essai, si certaines parties du dossier réglementaire ne sont pas conservées de façon centralisée, il convient d’insérer une note dans la partie du dossier en question ou de fournir une liste indiquant les lieux où ces documents sont conservés et qui en a la garde.

Dans ce document, nous partons du principe que l’étude portera sur un NMR (nouveau médicament de recherche) américain et que la DMID sera le promoteur du NMR. Dans les cas où la DMID ne serait pas le promoteur du NMR, l’investigateur devra quand même soumettre des rapports au promoteur du NMR. Les principes selon lesquels doit être établi le dossier réglementaire sont les mêmes pour les études ne portant pas sur un NMR.

Les directives présentées ont été assemblées à l’aide des directives relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) de la Conférence Internationale sur l’Harmonisation (CIH), en y intégrant les exigences réglementaires relatives à la réalisation d’études définies par le règlement 21 CFR 312. Pour plus d’informations sur ces directives et ces exigences, consulter le guide des BPC de la DMID ou les sites Internet de la CIH et de la FDA ([www.ich.org](http://www.ich.org/) et www.fda.gov). Les moteurs de recherche vous permettront d’accéder à divers règlements et aux directives de BPC. La DMID exige le respect des normes de BPC pour toutes les études qu’elle supporte.

Conformément à la Section 8 des directives de la CIH : « Les documents essentiels sont les documents permettant l’évaluation, individuelle et collective, du déroulement d’une étude et de la qualité des données produites. Ces documents servent à établir que l’investigateur, le promoteur et le surveillant respectent les normes de BPC ainsi que toutes les exigences réglementaires applicables... Ces documents sont également ceux qui sont soumis habituellement au vérificateur indépendant du promoteur et qui sont inspectés par les organismes de réglementation dans le cadre du processus de confirmation de la validité de l’essai réalisé et de l’intégrité des données recueillies ».

Les sites participant à des essais de NMR multicentriques ou supportés par des industries devront consulter leur Manuel de procédures pour connaître les instructions et les formulaires spécifiques du dossier réglementaire.

i Directives de la DMID relatives

au dossier réglementaire Version 5.10 10 février 2004

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | DOCUMENTS RÉGLEMENTAIRES POUR LES ÉTUDES CLINIQUES |  |
| TABLE DES MATIÈRES |
| ***a.*** | ***Abréviations*** | Page N°  v |
| ***b.*** | ***Documents Essentiels*** | vi |
| ***c.*** | ***Liste de conservation des documents essentiels*** | vii-ix |
|  | **Directives générales concernant l’étude** |  |
| 1. | Identification de l’étude | 1 |
| 2. | Assurance fédérale | 2 |
| 3. | Formulaire FDA 1572 (dans le cas d’un NMR) | 3 |
| 4. | Liste des signatures et des responsabilités du personnel chargé de l’étude | 4 |
| 5. | Procédures spécifiques à l’étude/Manuel de procédures | 5 |
| 6. | Registre de sélection/d’inscription des sujets | 6 |
| 7. | Liste des codes d’identification | 7 |
| 8. | Dossiers de comptabilisation des spécimens | 8, 9 |
| 9. | Registre des températures | 10 |
| 10. | Registre de surveillance/Rapports de surveillance | 11 |
| 11. | Dossiers de conservation des échantillons | 12 |
| 12. | Cahiers d’observation | 13 |
|  | **Soumissions réglementaires au CEE** |  |
| 13. | Historique des examens réglementaires | 14 |
| 14. | Lettre de soumission/Dossier complet soumis/approbation du CEE/CEI | 15 |
| 15. | Protocole et modifications du protocole | 16 |
| 16. | Formulaires de consentement | 17 |
| 17. | Collaboration avec des laboratoires de recherche | 18 |
| 18. | Annonces et documents d’information remis au Sujet | 19 |
| 19. | Brochure de l’investigateur/Notice | 20 |
| 20. | Rapports périodiques et Renouvellements annuels | 21 |
| 21. | Rapport final au CEE/CEI | 22 |
| 22. | Approbations réglementaires locales | 23 |
|  |  | Page N° |

ii Directives de la DMID relatives

au dossier réglementaire Version 5.10 10 février 2004

DOCUMENTS RÉGLEMENTAIRES POUR LES ÉTUDES CLINIQUES

TABLE DES MATIÈRES

##### Soumissions d’innocuité faites au CEE

1. Notification d’événements indésirables graves/Rapport d’innocuité du NMR 24
2. Notification d’écarts par rapport au protocole 25

[Autorisations et Accréditations](#_TOC_250000)

1. Curricula vitae et Autorisations d’exercer la médecine 26
2. Valeurs de référence normales et accréditations des laboratoires 27, 28

Correspondance et notes inscrites dans le dossier

1. Correspondance entre le site et la DMID/le promoteur 29
2. Correspondance interne 30
3. Notes inscrites dans le dossier 31
4. Informations spécifiques au site 32
5. Documents de validation des bases de données 33

DOCUMENTS RÉGLEMENTAIRES POUR LES ÉTUDES CLINIQUES

TABLE DES MATIÉRES FORMULAIRES TYPE

Page N°

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Identification de l’étude | 1a |
| 2. | Liste des signatures et des responsabilités du personnel chargé de l’étude | 4a |
| 3. | Registre de sélection/d’inscription | 6a |
| 4. | Liste des codes d’identification | 7a |
| 5. | Réception des spécimens | 9a |
| 6. | Dossier de comptabilisation des spécimens | 9b |
| 7. | Dossier de comptabilisation des spécimens | 9c |
| 8. | Formulaire de comptabilisation des vaccins de recherche | 9d |
| 9. | Élimination des spécimens à la fin de l’essai | 9e |
| 10. | Registre des températures (janvier à juin) | 10a |
| 11. | Registre des températures (juillet à décembre) | 10b |
| 12. | Registre de surveillance | 11a |
| 13. | Registre de l’Historique des examens réglementaires | 14a |
| 14. | Écarts par rapport au protocole | 25a |
| 15. | Compte-rendu des contacts téléphoniques | 29a |

###### ABRÉVIATIONS

EI Événement indésirable

CAP *College of American Pathologists*

AALC Amendements d’amélioration des laboratoires cliniques CO Cahiers d’observation

CV *Curricula vitae*

DMID *Division of Microbiology and Infectious Diseases* DMID-CAAC DMID – Centre d’archivage des agents cliniques AF Assurance fédérale

BPC Bonnes pratiques cliniques

BI Brochure de l’investigateur

CIH Conférence Internationale sur l’Harmonisation

CEI Comité d’éthique indépendant

NMR (Demande de) nouveau médicament de recherche CEE Comité d’examen de l’établissement

JCAHO *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*

MDP Manuel de procédures

BARC Bureau des affaires de la recherche clinique BAR Bureau des affaires réglementaires

IP Investigateur principal

IDP Identificateur du participant

EIG Événement indésirable grave

RI Rapport d’innocuité du NMR

v Directives de la DMID relatives

###### DOCUMENTS ESSENTIELS

Les propos suivants s’appliquent à tous les documents mentionnés dans ces directives :

Ces directives relatives aux documents réglementaires traitent de la soumission et de la conservation des documents réglementaires supportant les essais cliniques. L’objectif de ces directives n’est pas de détailler l’intégralité du processus d’examen, du concept aux erreurs programmatiques, qui doit avoir lieu durant le développement et le déroulement d’une étude clinique.

Les protocoles, consentements, modifications des protocoles, Manuel de procédures et documents d’enregistrement des sites doivent être envoyés à la DMID par l’intermédiaire du Chef de protocole pour l’étude ou d’une partie contractante désignée. Les consignes spécifiques aux Événements indésirables graves seront exposées dans le protocole. Le Bureau des affaires réglementaires (BAR) doit recevoir une copie de tous les documents réglementaires relatifs au NMR. Pour satisfaire aux obligations de parrainage d’un NMR de la DMID, le BAR pourra demander les documents directement auprès des sites.

Les lettres des rapports de surveillance adressées aux IP indiqueront où envoyer les documents qui n’ont pas encore été recueillis.

vi Directives de la DMID relatives

###### Liste de conservation des documents essentiels

|  |  |
| --- | --- |
| **Document** | **Doit être conservé dans :** |
| Identification de l’étude | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Assurance fédérale | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Formulaire FDA 1572 (dans le cas d’un NMR) | Dossier réglementaire du site et BAR |
| Liste des signatures et des responsabilités du personnel chargé de l’étude | Dossier réglementaire du site  (Le Surveillant la recueillera lors de la visite de clôture de l’étude) |
| Manuel des procédures spécifiques à l’étude  Manuel de procédures | Dossier réglementaire du site et BAR |
| Registre de sélection/d’inscription des sujets | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Liste des codes d’identification | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Dossiers de comptabilisation des spécimens | Dossier réglementaire du site  (Le Surveillant les recueillera lors de la visite de clôture de l’étude) |
| Registre des températures | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Registre de surveillance/Rapports de surveillance | Dossier réglementaire du site et BAR (rapports  uniquement) |
| Dossiers de conservation des échantillons | Dossier réglementaire du site  (Le Surveillant les recueillera lors de la visite de clôture de l’étude) |
| CO | Dossier réglementaire du site et BAR  CEE/CEI (conformément à leurs directives) |
| Historique des examens réglementaires | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Approbations du CEE pour :  les Protocoles, modifications des protocoles, Consentements éclairés, Annonces et documents d’information remis au Sujet | Dossier réglementaire du site et BAR |
| Protocoles | Dossier réglementaire du site et  BAR (après approbation du CEE/CEI) |
| Consentements éclairés | Dossier réglementaire du site et  BAR (après approbation du CEE/CEI) |
| Approbations des laboratoires de recherche  collaborant sur l’étude | Dossier réglementaire du site et BAR  (selon les critères indiqués Page 18) |
| Annonces et documents d’information remis au Sujet | Dossier réglementaire du site et  BAR (après approbation du CEE/CEI) |

vii Directives de la DMID relatives

###### Liste de conservation des Documents essentiels (suite)

|  |  |
| --- | --- |
| **Document** | **Doit être conservé dans :** |
| Brochure de l’investigateur (BI)/Addenda/ Notice | Dossier réglementaire du site  BAR (vérification que les documents ont été soumis au CEE/CEI) |
| Rapports périodiques et Renouvellements annuels | Dossier réglementaire du site et  BAR (une fois admis par le CEE/CEI) |
| Rapport final au CEE/CEI | Dossier réglementaire du site et BAR |
| Rapport final au promoteur | Dossier réglementaire du site et BAR |
| Approbations réglementaires locales | Dossier réglementaire du site et BAR |
| Événements indésirables graves (EIG) | Dossier réglementaire du site et BAR (les EIG **doivent** être signalés à la DMID  et au CEE/CEI) |
| Rapport d’innocuité du NMR (RI)  (Les Rapports d’innocuité du NMR sont des EIG qui ont été signalés à la FDA) | Dossier réglementaire du site et BAR (Les sites doivent les soumettre à leur CEE/CEI conformément aux directives du  promoteur du NMR) |
| Écarts par rapport au protocole | Dossier réglementaire du site et BAR  (Les sites doivent les soumettre à leur CEE/CEI conformément à la politique de leur CEE/CEI) (Voir page 25) |
| *Curricula vitae* | Dossier réglementaire du site : Tout le personnel chargé de l’étude  BAR : IP et tous les investigateurs secondaires mentionnés dans le  Formulaire FDA 1572 |
| Autorisations d’exercer la médecine | Dossier réglementaire du site : Les autorisations d’exercer à jour de l’IP et de tous les investigateurs secondaires mentionnés dans le  Formulaire FDA 1572  BAR : Autorisation d’exercer de l’IP (s’il est médecin) ou autorisation d’exercer du principal médecin associé à l’étude (si l’IP n’est pas médecin) |
| Valeurs de référence normales et accréditations  des laboratoires | Dossier réglementaire du site et BAR |
| Correspondance entre le site et le promoteur | Dossier réglementaire du site uniquement |

###### Liste de conservation des Documents essentiels (suite)

|  |  |
| --- | --- |
| **Document** | **Doit être conservé dans :** |
| Compte-rendu des contacts téléphoniques | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Correspondance interne | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Notes inscrites dans le dossier | Dossier réglementaire du site uniquement |
| Informations spécifiques au site | Dossier réglementaire du site uniquement |

ix Directives de la DMID relatives

#### 1

IDENTIFICATION DE L’ÉTUDE

Cette section traite de l’identification du site de l’étude, y compris le nom de l’investigateur principal (IP), l’emplacement du (des) site(s) de l’étude, le numéro de protocole de la *Division of Microbiology and Infectious Diseases* (DMID), le numéro du Nouveau médicament de recherche (NMR) et le titre du protocole. Inclure le numéro de protocole du Comité d’examen de l’établissement (CEE)/Comité d’éthique indépendant (CEI) et tout autre numéro d’identification différent du numéro de protocole de la DMID.

Toutes les coordonnées pour les études à grande échelle ou multicentriques doivent également être inclues dans cette section.

En cas de modification de ces informations, compléter un nouveau formulaire et conserver une copie de la version précédente dans le dossier réglementaire.

##### Compléter un formulaire d’identification de l’étude pour chaque protocole et sur chaque site d’étude différent.

Un formulaire type est fourni.

Directives de la DMID relatives

#### 1a

IDENTIFICATION DE L’ÉTUDE

N° du NMR :

N° du PROTOCOLE de la DMID :

N° D’ÉTUDE DU CEE/CEI :

DATE DE DÉBUT DE L’ÉTUDE :

DATE DE FIN DE L’ÉTUDE :

N° D’ASSURANCE FÉDÉRALE :

TITRE DU PROTOCOLE :

INVESTIGATEUR PRINCIPAL :

EMPLACEMENT DU SITE :

TÉLÉPHONE :

FAX :

## FORMULAIRE TYPE

#### 2

ASSURANCE FÉDÉRALE (AF)

Conserver un dossier du numéro d’Assurance fédérale du Comité d’examen de votre établissement (CEE) dans le dossier réglementaire. Assurez-vous de connaître également la date de résiliation de l’Assurance. Vous pouvez obtenir ces informations en navigant sur le site Web suivant :

<http://ohrp.cit.nih.gov/search/irbsearch.aspx?styp=bsc>

#### 3

FORMULAIRE FDA 1572 (dans le cas d’un NMR)

Si l’étude porte sur un NMR américain, un formulaire FDA 1572 est nécessaire. Le formulaire FDA 1572 doit être signé et daté par l’investigateur principal et inclure les noms de tous les investigateurs secondaires travaillant sur l’étude ainsi que l’emplacement de tous les sites sur lesquels sera menée l’étude (tous les sites sur lesquels les sujets seront examinés). Assurez- vous que vous avez bien complété les Sections 1 à 11 du formulaire. Pour la Section 4, seules les installations des laboratoires cliniques doivent être inclues. Les laboratoires de recherche **doivent être identifiés dans le protocole**, mais pas sur le formulaire FDA 1572. Les investigateurs secondaires sont généralement des médecins ou d’autres professionnels chargés de prendre des décisions relatives au protocole. Les Surveillants indépendants et les membres du DSMB (Comité chargé de veiller à la sauvegarde des données) ne sont pas considérés comme des investigateurs secondaires. Assurez-vous que le Titre et le Numéro du protocole de la DMID inscrits dans la Section 7 sont corrects.

Un nouveau formulaire doit être complété en cas de :

* 1. Changement concernant l’investigateur principal
  2. Changement concernant l’investigateur secondaire
  3. Changement concernant l’adresse du site de l’étude
  4. Changement concernant le laboratoire clinique
  5. Changement concernant le Comité d’examen de l’établissement

Conserver toutes les Versions, la plus récente sur le dessus.

Pour accéder en ligne au formulaire FDA 1572 actuel, visitez le lien :

<http://www.fda.gov/opacom/morechoices/fdaforms/cder.html>

Ne pas utiliser les Versions précédentes du formulaire FDA 1572. Le formulaire FDA 1572 actuel doit être signé et daté à la main sur un formulaire recto-verso. Le formulaire original signé et daté peut rester sur le site clinique. Une copie sera alors envoyée à la DMID, à l’attention du BAR.

#### 4

LISTE DES SIGNATURES ET DES RESPONSABILITÉS

DU PERSONNEL CHARGÉ DE L’ÉTUDE

La liste des signatures doit contenir les signatures et les initiales de tout le personnel travaillant sur l’étude, y compris les personnes autorisées à ajouter des notes ou à apporter des corrections dans les cahiers d’observation, ainsi que tout le personnel auxiliaire de l’étude (par ex : le personnel de laboratoire, le personnel responsable des données et le personnel pharmaceutique). La liste des signatures doit inclure le nom, le titre, la signature, les initiales, les responsabilités, le numéro de téléphone, l’adresse email, la date de début et la date de fin. Les dates de début et de fin sont celles de la période pendant laquelle le membre du personnel d’étude en question est autorisé à signer les documents se rapportant à l’étude. La liste doit être actualisée régulièrement.

##### Une copie de ce formulaire complétée sera recueillie lors de la clôture de la surveillance.

Un formulaire type est fourni.

N° du protocole de la DMID : 4a

Nom du protocole : Page sur

LISTE DES SIGNATURES ET DES RESPONSABILITÉS DU PERSONNEL CHARGÉ DE L’ÉTUDE

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| NOM | TITRE | SIGNATURE | TÂCHES | INITIALES | DATE DE DÉBUT/  DATE DE FIN | CODE D’IDENTIFI- CATION  le cas échéant | N° DE TÉLÉPHONE  et ADRESSE EMAIL |
|  | Investigateur principal |  |  |  |  |  |  |
|  | Investigateur secondaire |  |  |  |  |  |  |
|  | Investigateur secondaire |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Pharmacien du site |  |  |  |  |  |  |
|  | Coordinateur de l’étude |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Indiquer les tâches liées à l’étude déléguées aux personnes concernées (BPC  4.1.5 CIH). Signature et initiales requises pour toute personne autorisée à effectuer des inscriptions et/ou des corrections dans les cahiers d’observation (BPC 8.3.24 CIH). Tous les membres du personnel inscrits sur le formulaire FDA 1572 doivent figurer sur ce formulaire. Il vous faudra peut-être également mentionner d’autres personnes supportant l’étude. Mettre à jour en cas de changement de personnel, de rôle et/ou de tâches. Le formulaire original complété sera recueilli par le Surveillant lors de la clôture de l’étude. | | | \*Codes des principales tâches de l’étude déléguées :   1. Obtenir le consentement éclairé 8. Compléter le CO 2. Obtenir les antécédents médicaux 9. Signature du CO 3. Effectuer les examens physiques 10. Compléter les questions 4. Évaluation de l’inclusion/exclusion 11. Signature des questions 5. Distribution des médicaments 12. Mettre à jour/conserver les docs CEE 6. Comptabilisation des médicaments 13. Autre 7. Évaluation continue EI/méd. 14. Autre | | | | |

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

au dossier réglementaire Version 5.10 10 février 2004

#### 5

PROCÉDURES SPÉCIFIQUES À L’ÉTUDE ou MANUEL DE PROCÉDURES

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit contenir les procédures spécifiques à l’étude (PSE) ou le manuel de procédures, le cas échéant. **Chaque procédure spécifique à l’étude ou Manuel de procédures (MDP) doit avoir un numéro et une date de Version.**

Toutes les Versions utilisées au cours de l’étude doivent être conservées dans le dossier.

Les Procédures spécifiques à l’étude (ou le Manuel de procédures) peuvent inclure le Manuel de procédures du laboratoire, les consignes de manipulation des échantillons du laboratoire, les consignes de manipulation et/ou de préparation des spécimens et les instructions relatives au protocole.

##### NB : Tout écart par rapport aux Procédures spécifiques à l’étude ou au Manuel de procédures doit être mentionné de la même façon que pour les écarts par rapport au protocole.

6

REGISTRE DE SÉLECTION/D’INSCRIPTION DES SUJETS

Inscrire tous les sujets considérés pour cette étude (par ex : tous les sujets de votre établissement approuvé par le CEE/CEI que vous avez sélectionnés pour cette étude).

Un numéro d’étude ou un numéro de sélection doit être utilisé sur cette liste et une liste des Codes d’identification reliant ces numéros aux personnes doit être conservée. Aux fins de l’étude, les dossiers ne peuvent pas être conservés par nom ou selon un autre identificateur personnel (non relatif à l’étude).

**NB :** Les sujets ne pourront être sélectionnés qu’après avoir signé un consentement éclairé ou un accord de sélection approuvé par le CEE/CEI.

##### N’oubliez pas de noter, le cas échéant, la raison pour laquelle un sujet n’a pas été inscrit.

Pour tous les sujets inscrits, les données concernant la minorité et le sexe doivent être recueillies selon les exigences de notification relatives au suivi des sexes/minorités en accord avec la politique actuelle du NIH.

Un formulaire type est fourni.

N° du protocole de la DMID : Titre du protocole :

#### 6a

**REGISTRE DE SÉLECTION/D’INSCRIPTION**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| N° | DATE DE SÉLECTION | IDENTIFICA TEUR DU SUJET\* | SEXE | RENSEIG- NEMENTS SUR LA MINORITÉ | INSCRIT?  Oui/Non | N° D’IDENTIFI CATION DU SUJET \*\* | RAISON POUR LAQUELLE N’A PAS ÉTÉ INSCRIT |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |  |  |  |
| 6 |  |  |  |  |  |  |  |
| 7 |  |  |  |  |  |  |  |
| 8 |  |  |  |  |  |  |  |
| 9 |  |  |  |  |  |  |  |
| 10 |  |  |  |  |  |  |  |
| 11 |  |  |  |  |  |  |  |
| 12 |  |  |  |  |  |  |  |
| 13 |  |  |  |  |  |  |  |
| 14 |  |  |  |  |  |  |  |
| 15 |  |  |  |  |  |  |  |
| 16 |  |  |  |  |  |  |  |
| 17 |  |  |  |  |  |  |  |
| 18 |  |  |  |  |  |  |  |
| 19 |  |  |  |  |  |  |  |
| 20 |  |  |  |  |  |  |  |
| 21 |  |  |  |  |  |  |  |
| 22 |  |  |  |  |  |  |  |
| 23 |  |  |  |  |  |  |  |
| 24 |  |  |  |  |  |  |  |
| 25 |  |  |  |  |  |  |  |
| 26 |  |  |  |  |  |  |  |
| 27 |  |  |  |  |  |  |  |
| 28 |  |  |  |  |  |  |  |

\*Numéro de sélection

\*\*Numéro de l’étude si inscrit

Copier cette page autant de fois que nécessaire, en continuant l’ordre numérique

## FORMULAIRE TYPE

#### 7

LISTE DES CODES D’IDENTIFICATION

Conformément aux directives de bonnes pratiques cliniques (BPC) 8.3.21 de la Conférence Internationale sur l’Harmonisation (CIH), l’investigateur/établissement doit conserver une liste confidentielle mentionnant les noms de tous les sujets auxquels a été attribué un numéro d’étude lors de leur inscription à une étude. Cette liste permet à l’investigateur/établissement de révéler l’identité d’un sujet. La liste doit également mentionner les coordonnées du sujet. Aux fins de l’étude, les dossiers de l’étude ne doivent pas être conservés par nom ou selon un autre identificateur personnel (non relatif à l’étude).

La Liste des codes d’identification est un document confidentiel qui contient les informations mentionnées ci-dessus, reste sur le site et ne doit être utilisé que dans le cadre de l’étude. Cette liste doit être conservée en lieu sûr, dans un endroit différent de celui où sont conservés les documents de base du sujet. Indiquer où est conservée la liste des Codes d’identification.

Les noms des sujets correspondant aux codes d’identification de l’étude ne doivent pas être inscrits dans la base de données ni dévoilés à qui que ce soit.

Le site peut également conserver des informations sur les sujets ou des informations démographiques qui fournissent des données identifiables, comme des numéros d’identification d’hôpitaux, des numéros de sécurité sociale et des dates de naissance. Ces informations peuvent être considérées comme des documents de base (ex : date de naissance) ou conservées à des fins de contact et d’indemnisation. Afin de se conformer au *Privacy Act* de 1974, ces informations ne seront pas considérées comme des données relatives à l’étude et seront la propriété du site. Ces informations ne doivent pas être inscrites dans la base de données de l’étude ni transférées en dehors du site.

N° du protocole de la DMID : Page sur

Titre du protocole :

#### 7a

LISTE DES CODES D’IDENTIFICATION

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| DATE | CODE D’IDENTIFI- CATION DE L’ÉTUDE | ADDRESSE | 1er NUMÉRO DE TÉLÉPHONE | 2eme NUMÉRO DE TÉLÉPHONE | NOM DU SUJET |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

au dossier réglementaire Version 5.10 10 février 2004

#### 8

DOSSIERS DE COMPTABILISATION DES SPÉCIMENS

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure les documents suivants :

1. Une copie faite sur le site des récépissés d’expédition du spécimen. Le fournisseur du spécimen peut demander une copie du récépissé signée par l’investigateur.
2. Les dossiers indiquant la date de réception, la quantité et les numéros de lots de tous les spécimens (en cas d’étude ouverte sur l’étiquette), ainsi qu’une copie de l’étiquette.
3. Les dossiers indiquant que tous les matériaux de l’étude inutilisés à la fin de l’étude ont été retournés au CAAC de la DMID, au centre d’archivage central désigné ou au fabricant, ou bien détruits conformément aux instructions du promoteur du NMR. Ces dossiers doivent inclure la date d’expédition (ou de destruction), le mode d’expédition (ou de destruction), la quantité et les numéros de lots (si ceux-ci sont connus) des matériaux d’étude retournés ou détruits.
4. Des dossiers précis indiquant la date et le nombre de spécimens distribués au sujet, la quantité utilisée, et, le cas échéant, la date et la quantité du médicament de recherche rendu par le sujet doivent être conservés. La balance d’inventaire enregistrée sur le dossier d’élimination des spécimens doit correspondre à l’inventaire réellement disponible. Les résultats de l’inventaire physique sont enregistrés dans le dossier d’élimination des spécimens ; si la balance enregistrée et l’inventaire réel diffèrent, il faut en déterminer la raison et l’inscrire dans le dossier d’élimination.
5. Il est recommandé d’effectuer des inventaires physiques une fois par mois durant l’inscription active et régulièrement par la suite. Ceux-ci peuvent être mentionnés sur le registre de comptabilisation ou ailleurs selon les recommandations du CAAC de la DMID. Des inventaires pourront être requis à des dates précises pour certains protocoles. Les investigateurs devront vérifier les exigences définies dans le protocole ou dans le Manuel de procédures de l’étude.
6. Les dossiers utilisés pour vérifier la chaîne du froid de tous les matériaux stockés à des températures autres que la température ambiante.
7. Conformément aux BPC 8.2.13 de la CIH, une copie de l’étiquette du spécimen pour prouver que la procédure est conforme aux règlements relatifs à l’étiquetage applicables et que les instructions données aux sujets sont appropriées.
8. Une copie de l’étiquette de tout médicament, vaccin, diluant ou placebo acheté localement.

#### 9

DOSSIERS DE COMPTABILISATION DES SPÉCIMENS

**NB :** Sauf instructions contraires, les flacons/récipients de spécimens usagés ne doivent jamais être détruits avant que le surveillant ait terminé la comptabilisation. Après avoir vérifié la comptabilisation des spécimens sur le site, le surveillant demandera au site de détruire les flacons des spécimens usagés conformément aux politiques d’élimination des déchets dangereux du site, sauf instructions contraires.

L’élimination des flacons inutilisés restants à la fin de l’étude sera déterminée par la DMID. Des formulaires type pour la réception, l’élimination à la fin de l’étude, les dossiers de

comptabilisation et les registres des réfrigérateurs/congélateurs sont fournis. Ces formulaires

type pourront être modifiés selon les besoins de votre étude. Dans le cadre de certaines études multicentriques, le Manuel de Procédures peut contenir un formulaire standard qui devra être utilisé.

Pour les essais à l’insu, les dates de péremption et les numéros de lots seront gardés confidentiels afin de préserver l’anonymat et ne seront pas inscrits dans le registre de comptabilisation.

**Il est interdit de transférer un spécimen d’une étude à une autre.** Dans les rares cas où une exception est permise, un site doit obtenir l’autorisation de la DMID (et parfois également la permission du fabricant) avant de transférer un médicament étudié d’un protocole à un autre protocole utilisant le même spécimen. La documentation relative à l’autorisation de transfert doit être inclue dans le Dossier réglementaire et le transfert doit être mentionné dans le Registre de comptabilisation des spécimens.

##### Le surveillant recueillera les dossiers finaux d’élimination et de comptabilisation durant sa visite de contrôle lors de la clôture de l’étude.

9a

**RÉCEPTION DU SPÉCIMEN**

SITE :

N° DE PROTOCOLE :

INVESTIGATEUR :

À COMPLÉTER PAR LA SOURCE D’APPROVISIONNEMENT NOM DU FOURNISSEUR :

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CODE ÉTIQUETTE | N° de LOT/ ÉTIQUETTE | DESCRIPTION | TAILLE UNITAIRE | QUANTITÉ | INITIALES |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

À COMPLÉTER SUR LE SITE

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CODE ÉTIQUETTE | N° de LOT/ ÉTIQUETTE | DESCRIPTION | TAILLE UNITAIRE | QUANTITÉ | INITIALES |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

1. Le(s) spécimen(s) étai(en)t-il(s) intact(s) à l’arrivée ? Oui Non
2. La température semble-t-elle avoir été maintenue durant le transport ? Oui Non
3. Un système de surveillance de la température était-il inclus ? Oui Non
4. Si « Oui », le système de surveillance de la température était-il lisible sur le site ? Oui Non
5. Si « Oui », qu’indiquait-il ? Min.

Max.

JE RECONNAIS PAR LA PRÉSENTE QUE LES SPÉCIMENS MENTIONNÉS CI-DESSUS ONT ÉTÉ REÇUS LE

À h

(mois/jour/année)

SIGNATURE

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

au dossier réglementaire Version 5.10 10 février 2004

#### 9b

DOSSIER DE COMPTABILISATION DES SPÉCIMENS

NOM DE L’ÉTABLISSEMENT N° du PROTOCOLE

NOM DU MÉDICAMENT, FORMAT ET CONCENTRATION DES DOSES TITRE DU PROTOCOLE :

INVESTIGATEUR PRINCIPAL

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| DATE | N° D’IDENTIFICAT SUJET  (IDP) | DOSE | DISTRIBUÉ REÇU | BALANCE | N° de LOT du FABRICANT | INITIALES du DOSSIER | DATE DE RETOUR | QUANTITÉ RETOURNÉE | INITIALES |
| 01/02/04 | 27001001 | 800 mg par jour | 38 comprimés | 372 TA | PF 1234 | SB | 01/05/04 | 8 comprimés | **SB** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

##### Site : 9c

**Dossier de comptabilisation des spécimens**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Protocole N° :** | | | | **Protocole :** | | | | | | | | | | **Produit (*nom du spécimen/placebo/diluant/produit*) :** | | | |
| **Emballage :**  ***(fiole/flacon/carton/kit)*** | | | | **Fabricant :** | | | | | | **Numéro de lot :** | | | **Température de stockage :** | **Nom/Concentration/Forme posologique :** | | | |
| **Reçu par :** | | | | | | | **Date de réception (mois/jour/année)** | | | | | **Nombre reçu *(flacons/récipients/kits)* :** | | **Date de péremption *(si connue)* :** | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Date mois/jour/ann ée** | | **N° d’IPD ou de flacon distribué (pour)** | | | **Quantité distribuée** | | | **Reçu/ distribué par** | | | **Remarques** | | | | **Report** |  | **Date de l’inventaire physique** |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  |  |  |
|  |  |  |  | |  |  | |  |  | | **Solde?**  ***(à reporter sur la page suivante)*** | | | |  |  |  |

Page sur

*Un nouveau formulaire doit être démarré pour chaque nouveau produit expédié.*

#### 9d

##### FORMULAIRE DE COMPTABILISATION DES VACCINS DE RECHERCHE PAGE SUR

**PROTOCOLE: VACCIN: LOT N°: SITE : INVESTIGATEUR : COORDINATEUR :**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| N° de CODE DU VACCIN | N° D’IDENTIFICATION DU PARTICIPANT | DATE\* D’ADMINISTRATION | | | | | ÉLIMINATION DES VACCINS\*\* |
| DOSE A | DOSE B | DOSE C | DOSE D | DOSE E |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

* **Format de la date : mois/jour/année**

**\*\* Si GASPILLÉ : Inscrire** GASPILLÉ **dans la colonne raison/méthode/date/nom du témoin**

**Si RETOURNÉ : Inscrire** RETOURNÉ **dans la colonne destination/date/méthode de retour/nom de l’expéditeur**

9e

**ÉLIMINATION DES SPÉCIMENS À LA FIN DE L’ESSAI**

SITE :

PROTOCOLE :

INVESTIGATEUR :

JE CERTIFIE PAR LA PRÉSENTE QUE LES SPÉCIMENS RESTANTS INSCRITS CI-DESSOUS ONT ÉTÉ DÉTRUITS LE

(mois/jour/année)

LES SPÉCIMENS ONT ÉTÉ DÉTRUITS. PRÉCISER LA MÉTHODE DE

DESTRUCTION :

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CODE ÉTIQUETTE | N° de LOT/ ÉTIQUETTE | DESCRIPTION | TAILLE UNITAIRE | QUANTITÉ | INITIALES |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

SIGNATURE (mois/jour/année)

SIGNATURE (mois/jour/année)

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

au dossier réglementaire Version 5.10 10 février 2004

#### 10

REGISTRE DES TEMPÉRATURES

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure le registre des températures pour tous les réfrigérateurs/congélateurs dans lesquels sont conservés les spécimens de l’étude (exemples : vaccins, médicaments, échantillons pour l’étude).

Veillez à contrôler tous les réfrigérateurs/congélateurs contenant des spécimens ou des échantillons d’étude tous les jours durant la semaine de travail normale.

Utiliser une page différente pour chaque réfrigérateur/congélateur contenant des spécimens liés à l’étude.

Un formulaire type est fourni.

Directives de la DMID relatives

#### REGISTRE DES TEMPÉRATURES

10a

SITE :

N° D’IDENTIFICATION DU RÉFRIGÉRATEUR : TEMP REQUISE :

N° D’IDENTIFICATION DU CONGÉLATEUR : VARIATIONS

ACCEPTABLES :

ANNÉE :

INSCRIRE CHAQUE JOUR LA TEMPÉRATURE ET LES INITIALES

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | JANVIER | FÉVRIER | MARS | AVRIL | MAI | JUIN |
| 1 |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |  |  |
| 6 |  |  |  |  |  |  |
| 7 |  |  |  |  |  |  |
| 8 |  |  |  |  |  |  |
| 9 |  |  |  |  |  |  |
| 10 |  |  |  |  |  |  |
| 11 |  |  |  |  |  |  |
| 12 |  |  |  |  |  |  |
| 13 |  |  |  |  |  |  |
| 14 |  |  |  |  |  |  |
| 15 |  |  |  |  |  |  |
| 16 |  |  |  |  |  |  |
| 17 |  |  |  |  |  |  |
| 18 |  |  |  |  |  |  |
| 19 |  |  |  |  |  |  |
| 20 |  |  |  |  |  |  |
| 21 |  |  |  |  |  |  |
| 22 |  |  |  |  |  |  |
| 23 |  |  |  |  |  |  |
| 24 |  |  |  |  |  |  |
| 25 |  |  |  |  |  |  |
| 26 |  |  |  |  |  |  |
| 27 |  |  |  |  |  |  |
| 28 |  |  |  |  |  |  |
| 29 |  |  |  |  |  |  |
| 30 |  |  |  |  |  |  |
| 31 |  |  |  |  |  |  |

NB : Barrer les week-ends et jours fériés.

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

#### REGISTRE DES TEMPÉRATURES

10b

SITE :

N° D’IDENTIFICATION DU RÉFRIGÉRATEUR : TEMP REQUISE :

N° D’IDENTIFICATION DU CONGÉLATEUR : VARIATIONS ACCEPTABLES :

ANNÉE :

INSCRIRE CHAQUE JOUR LA TEMPÉRATURE ET LES INITIALES

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | JUILLET | AOÛT | SEPTEMBRE | OCTOBRE | NOVEMBRE | DÉCEMBRE |
| 1 |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |  |  |
| 6 |  |  |  |  |  |  |
| 7 |  |  |  |  |  |  |
| 8 |  |  |  |  |  |  |
| 9 |  |  |  |  |  |  |
| 10 |  |  |  |  |  |  |
| 11 |  |  |  |  |  |  |
| 12 |  |  |  |  |  |  |
| 13 |  |  |  |  |  |  |
| 14 |  |  |  |  |  |  |
| 15 |  |  |  |  |  |  |
| 16 |  |  |  |  |  |  |
| 17 |  |  |  |  |  |  |
| 18 |  |  |  |  |  |  |
| 19 |  |  |  |  |  |  |
| 20 |  |  |  |  |  |  |
| 21 |  |  |  |  |  |  |
| 22 |  |  |  |  |  |  |
| 23 |  |  |  |  |  |  |
| 24 |  |  |  |  |  |  |
| 25 |  |  |  |  |  |  |
| 26 |  |  |  |  |  |  |
| 27 |  |  |  |  |  |  |
| 28 |  |  |  |  |  |  |
| 29 |  |  |  |  |  |  |
| 30 |  |  |  |  |  |  |
| 31 |  |  |  |  |  |  |

NB : Barrer les week-ends et jours fériés.

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

#### 11

REGISTRE DE SURVEILLANCE/RAPPORTS DE SURVEILLANCE

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure une liste des visites effectuées sur le site de l’étude par des surveillants externes et une copie de toutes les lettres et tous les rapports de visite sur le site. Le surveillant désigné devra signer le Registre de surveillance à chacune de ses visites ; le délégué du site de l’étude devra contresigner. Utiliser un nouveau Registre de surveillance sur chaque site d’étude différent et pour chaque protocole.

Toute correspondance (lettres/emails/enregistrements téléphoniques) concernant les visites de surveillance sur le site, envoyée ou reçue par le surveillant du site ou par le promoteur, doit également être inclue dans cette section.

Un formulaire type est fourni.

Directives de la DMID relatives

N° du protocole de la DMID : 11a

Titre du protocole :

REGISTRE DE SURVEILLANCE

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| DATE | SIGNATURE DU SURVEILLANT | BUT DE LA VISITE | SIGNATURE DU PERSONNEL DE L’ÉTUDE | DATE |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

#### 12

DOSSIERS DE CONSERVATION DES ÉCHANTILLONS

Conformément aux directives 8.3.25 des BPC de la CIH, un dossier mentionnant les échantillons de liquides organiques/tissus cellulaires spécifiés dans le protocole conservés (le cas échéant) doit être conservé et doit indiquer l’emplacement et l’identification des échantillons conservés pour le cas où les essais devraient être répétés.

##### Ce dossier sera remis au surveillant lors de sa visite de contrôle à la fin de l’essai.

Une fois l’étude terminée et le rapport final soumis à la FDA, consulter la DMID pour connaître ses instructions concernant le transfert, la destruction ou l’anonymisation de tous les échantillons cliniques restants. Les échantillons inutilisés doivent être détruits ou anonymisés, à moins qu’une autorisation ait été obtenue pour une utilisation ultérieure des échantillons stockés.

* + Si aucune autorisation n’est accordée pour une utilisation ultérieure, une méthode de destruction ou d’anonymisation doit figurer dans le dossier. Si les échantillons doivent être anonymisés, les PSE doivent également figurer dans le dossier.
  + Si une autorisation est accordée pour une utilisation ultérieure, une liste des numéros d’IPD et une copie certifiée conforme de l’autorisation attestant des besoins d’une utilisation ultérieure doivent être conservées dans le dossier réglementaire.

Des dossiers devront être conservés pour tous les échantillons qui feront l’objet d’une utilisation ultérieure non stipulée dans le protocole ainsi qu’une copie de l’approbation du CEE pour cette utilisation. L’approbation du CEE doit être obtenue par le centre qui a la garde des échantillons et par l’établissement qui souhaite les utiliser, si celui-ci est différent.

Directives de la DMID relatives

#### 13

CAHIERS D’OBSERVATION

Conformément à la directive 6.4.9 des BPC de la CIH, le protocole doit contenir une description du motif de l’essai qui doit inclure : « L’identification de toutes les données qui devront être enregistrées directement dans les CO (c.-à-d. les données pour lesquelles il n’existe aucun dossier précédent, écrit ou électronique) et qui devront être considérées comme données de base ». Ainsi, si l’un des formulaires est utilisé comme document de base, ceci doit être indiqué dans le protocole.

##### Tous les documents doivent avoir un numéro et une date de Version.

**CO sur papier :** Inclure dans cette section une copie vierge de toutes les versions finales (réellement utilisées) des cahiers d’observation (CO), des journaux personnels des sujets, ou d’autres formulaires utilisés pour inscrire des données sur l’étude, y compris les formulaires de sélection des sujets d’étude. Inclure les copies intégrales de toutes les versions vierges – la plus récente sur le dessus.

**Études CO électroniques :** Toutes les versions (réellement utilisées) du cahier des documents de base fourni par le promoteur doivent être conservées dans cette section. Une documentation datée de tous les changements effectués dans la base de données durant la période active de l’essai doit être conservée. À la fin de l’essai, un CD, une disquette, ou des copies papier de toutes les versions finales des cahiers d’observation (CO électroniques) doivent être ajoutés au dossier.

# SOUMISSIONS RÉGLEMENTAIRES AU CEE/CEI

### 14

HISTORIQUE DES EXAMENS RÉGLEMENTAIRES

Cette section doit inclure une liste de tous les documents soumis au CEE/CEI, le numéro et la date de la Version, une description des changements (le cas échéant), et la date de soumission.

##### Sur le formulaire de l’Historique des examens réglementaires, préparer une inscription différente pour chaque soumission faite au CEE/CEI dans le cadre de l’étude, le

**Cas échéant.**

Un formulaire type est fourni.

N° du protocole de la DMID : Titre du protocole :

14a

##### Registre de l’Historique des examens réglementaires

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Date de soumission** | **Article(s) soumis** | **Numéro**  **de version** | **Date de la version** | **Date d’approbation** | **Description** |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

au dossier réglementaire Version 5.10 10 février 2004

#### 15

LETTRE DE SOUMISSION/DOSSIER COMPLET SOUMIS/

APPROBATION DU CEE/CEI

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure une copie du protocole original de l’étude approuvé par le CEE/CEI et toute révision/ modification ultérieure du protocole approuvée par le CEE/CEI. Inclure les copies intégrales de toutes les versions finales – la plus récente sur le dessus.

##### En commençant par le protocole original, puis par chaque révision ou modification du protocole, conserver TOUT LE PAQUET ENSEMBLE dans le dossier – la lettre de soumission, le dossier complet soumis, toute réponse aux stipulations, remarques ou questions, et l’approbation finale du CEE/CEI.

**Tous les documents doivent avoir un numéro et une date de Version. Suggestion pour toute soumission faite au CEE/CEI : la note adressée au CEE/CEI doit indiquer clairement quels documents sont soumis à l’examen, y compris le numéro et la date de la Version de tous les protocoles, consentements éclairés, annonces et modifications. Mentionnez également la date de la réunion d’examen du CEE/CEI si vous la connaissez.**

Pour faciliter la vérification du respect des règlements, la DMID recommande d’identifier les éléments suivants dans la lettre d’approbation du CEE/CEI. Si ces éléments ne sont pas inclus dans la Lettre d’approbation, ajouter une note au dossier pour indiquer les éléments approuvés, y compris la Version et la date de tous les documents soumis.

* Au minimum, la Lettre d’approbation du CEE/CEI doit contenir, conformément à la directive 3.1.2 des BPC :
* Le nom et numéro du protocole de la DMID, identifiant clairement l’essai
* La date d’approbation
* Une liste des documents approuvés
* De plus, la DMID recommande d’inclure :
* La signature du président ou du délégué du CEE/CEI
* De l’adresser à l’IP
* D’indiquer tous les sites couverts par l’approbation du CEE/CEI
* Le numéro et la date de Version des documents soumis

**NB :** Si une approbation imprévue est accordée, les preuves de l’approbation finale doivent être présentes avant que l’étude ne puisse démarrer.

#### 16

PROTOCOLE ET MODIFICATIONS DU PROTOCOLE

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure une copie du protocole original de l’étude approuvé par le CEE/CEI et toute révision/modification ultérieure du protocole approuvée par le CEE/CEI. Il est inutile de conserver les ébauches qui n’ont jamais été soumises au CEE.

##### Tous les documents doivent avoir un numéro et une date de Version.

Veuillez noter que :

* Les règlements étrangers concernant les sites non américains et les protocoles de NMR non supportés par la DMID peuvent exiger que l’(les) investigateur(s) signe(nt) le protocole.
* Si l’investigateur principal ou tout investigateur secondaire, coordinateur de l’étude ou membre de l’équipe de l’étude est membre du CEE/CEI, un document attestant de son abstention au vote de toutes les approbations liées à ce protocole doit figurer dans le dossier. Exemples : une lettre du CEE au début de l’étude indiquant une abstention au vote de la part de l’investigateur ; chaque lettre d’approbation du CEE/CEI peut indiquer que l’investigateur n’a pas voté ; ou les comptes-rendus du CEE/CEI peuvent être inclus pour montrer que l’investigateur s’est abstenu de voter.
* Les changements de protocole doivent être approuvés par la DMID et par le CEE/CEI avant leur mise en place, à moins que ces changements ne soient destinés à éliminer un risque immédiat apparent pour les sujets.
* Les sites doivent obéir à toute autorisation réglementaire locale ou spécifique à un pays relative au protocole.

#### 17

FORMULAIRES DE CONSENTEMENT

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure une copie des formulaires de consentement originaux de l’étude approuvés par le CEE/CEI et toute révision/modification ultérieure des formulaires de consentement approuvée par le CEE/CEI. Cette section doit également inclure les Accords des Mineurs et tout autre addenda aux accords, le cas échéant. Inclure les copies intégrales de toutes les versions finales – la plus récente sur le dessus. Il est inutile de conserver les ébauches qui n’ont jamais été soumises au CEE.

##### Tous les documents doivent avoir un numéro et une date de Version.

Autres formulaires de consentement : les copies des accords de sélection, des autorisations d’utilisation ultérieure, ou des accords pour les procédures mandatées par l’étude sont également conservées dans ce dossier.

Si un formulaire de consentement est rédigé dans une langue autre que l’anglais, inclure des copies de la traduction du consentement éclairé dans le Dossier réglementaire, ainsi que les copies envoyées au BAR.

**NB :** Les autorisations d’utilisation ultérieure doivent être conservées pendant toute la durée de vie de l’échantillon et pendant 2 ans après la fin d’une étude pour laquelle ces échantillons ont été utilisés.

#### 18

COLLABORATION AVEC DES LABORATOIRES DE RECHERCHE

Si les identificateurs tels que les noms, les numéros d’hôpitaux, ou les numéros d’enregistrement des pathologies permettent de relier les échantillons aux personnes, et éventuellement aux informations médicales associées, il est nécessaire d’obtenir l’approbation du CEE pour effectuer des recherches avec ces échantillons. Si des échantillons identifiables doivent être envoyés à d’autres collaborateurs, l’approbation du CEE doit être obtenue par votre CEE et par le CEE de votre collaborateur. Toute information concernant les échantillons envoyés aux collaborateurs doit être inclue dans cette section (ou dans tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers).

**NB :** Les échantillons identifiables incluent tout échantillon lié à l’identité du sujet via un identificateur facile à obtenir comme un nom, un numéro de sécurité sociale, un numéro de dossier médical, etc., ou codé par l’utilisation d’une classification **qui relie les échantillons à leur source, grâce à un code mis à la disposition de l’investigateur ou du collaborateur.**

**NB :** Les laboratoires commerciaux ne sont pas des collaborateurs, mais doivent être mentionnés dans le protocole.

#### 19

ANNONCES ET DOCUMENTS D’INFORMATION REMIS AU SUJET

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure toutes les annonces portant sur l’étude (par exemple, les annonces faites à la télévision, à la radio, dans les journaux et sur Internet ; et les lettres « Cher patient ») ou les prospectus utilisés pour recruter les sujets d’étude.

Les règlements exigent l’approbation du CEE/CEI avant toute utilisation d’une annonce portant sur une étude. Toute révision d’une annonce ou brochure approuvée par le CEE/CEI portant sur l’étude doit être approuvée par le CEE/CEI avant de pouvoir être utilisée.

#### 20

BROCHURE DE L’INVESTIGATEUR/NOTICE

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure une copie de l’original et de toutes les révisions apportées à la Brochure de l’investigateur (BI) et/ou à la Notice (si le spécimen est un produit approuvé). Toutes les versions de la BI ou de la Notice doivent être soumises au CEE/CEI pour faciliter l’examen du protocole et doivent être reconnues par le CEE/CEI.

La BI doit être mis à la disposition de l’ensemble du personnel de l’étude. C’est la référence du site concernant les réactions et effets secondaires potentiels qui peuvent être attendus durant l’utilisation du médicament étudié.

La BI doit être fourni à l’IP par le fabricant ou par la DMID, sauf si le spécimen est un produit autorisé disponible dans le commerce local. Si le spécimen est acheté localement, une notice doit être obtenue pour le dossier réglementaire.

Les promoteurs du NMR doivent informer les sites de tout Rapport d’innocuité du NMR soumis à la FDA. Ces Rapports d’innocuité du NMR doivent être soumis au CEE/CEI et archivés

avec la BI.

Toute autre lettre d’information délivrée par le fabricant aux investigateurs doit également être inclue dans cette section.

#### 21

RAPPORTS PÉRIODIQUES ET RENOUVELLEMENTS ANNUELS

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure les rapports périodiques de l’investigateur principal remis au CEE/CEI et tout autre rapport remis au CEE/CEI, ainsi que les approbations annuelles et/ou périodiques du CEE/CEI. Conserver tous ces documents ensemble dans le dossier – la lettre de soumission, le dossier soumis et l’approbation du CEI/CEE. Nous vous suggérons de placer le dossier le plus récent sur le dessus.

#### 22

RAPPORT FINAL AU CEE/CEI

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit contenir le rapport final de l’investigateur remis au CEE/CEI à la fin/arrêt de l’étude. Le rapport final soumis au CEE/CEI doit contenir au minimum : les données analysées ; le nombre de sujets sélectionnés, inscrits, et écartés ; et une liste de EIG.

**NB :** Ce rapport final ne suffit généralement pas pour constituer le rapport final remis au promoteur du NMR.

#### 23

APPROBATIONS RÉGLEMENTAIRES LOCALES

Toute autre autorisation locale, d’un État et/ou spéciale liée au protocole peut être conservée dans cette section.

Si l’étude est effectuée en dehors des États-Unis, les documents attestant de l’approbation nationale pour le déroulement de l’étude doivent être recueillis et renouvelés conformément aux règlements locaux.

# SOUMISSIONS D’INNOCUITÉ FAITES AU CEE

**RAPPORTS D’INNOCUITÉ DU NMR**

#### 24

NOTIFICATION D’ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES

et

RAPPORTS D’INNOCUITÉ DU NMR

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit contenir les copies des formulaires de notification d’EIG. Tous les EIG doivent être enregistrés et signalés à la DMID comme indiqué dans le protocole.

##### Les EIG résultant de l’essai, grave et imprévu doivent être immédiatement signalés au CEE/CEI local et à la DMID.

Tous les autres EIG doivent être signalés au CEE/CEI conformément à la politique du CEE/CEI. Pour toute notification d’un EIG, inclure la correspondance initiale ainsi que les rapports de suivi soumis à la DMID et au CEE/CEI. Inclure tous les documents justificatifs (ex : notes d’évolution, rapports d’autopsies, certificats de décès). Les copies des confirmations par fax, des impressions d’emails ou des notes d’accompagnement prouvant que les rapports d’EIG ont été soumis à la DMID et au promoteur du NMR, le cas échéant, doivent être inclues dans cette section.

Le promoteur du NMR peut également fournir à votre site des Rapports d’innocuité du NMR provenant d’autres sites participant à la même étude ou à des études différentes utilisant le même produit de recherche. Ces Rapports d’innocuité du NMR concernent les événements pouvant être directement liés au produit et doivent être soumis au CEE/CEI.

#### 25

NOTIFICATION D’ÉCARTS PAR RAPPORT AU PROTOCOLE

(Autrefois appelées Violations du protocole et/ou Écarts/Entorses par rapport au protocole)

##### Écarts par rapport au protocole

Les écarts par rapport au protocole se produisent en cas de non-respect du protocole et incluent le consentement éclairé, l’inscription et d’autres cas de non-respect du protocole.

**La DMID n’admet aucune exception ni aucune exemption des critères d’éligibilité pour l’inscription.** Celles-ci constituent des écarts par rapport aux exigences relatives à l’inscription.

Écarts par rapport au protocole :

* Peuvent entraîner davantage de risques pour le sujet d’étude.
* Se produisent lorsque le sujet ou l’investigateur n’a pas respecté les exigences du protocole affectant l’éligibilité à l’inscription, la surveillance de l’innocuité, les résultats des critères d’évaluation et la manipulation et la comptabilisation des spécimens.
* Se produisent en cas de non-respect des BPC.

Tout écart par rapport au protocole doit être mentionné dans les documents de base du sujet d’étude. Cette mention doit inclure le(s) motif(s) de cet écart et toutes les tentatives faites pour l’éviter ou le corriger. Par exemple, une mention indiquant une visite non effectuée devrait consister en une note expliquant que la visite n’a pas été effectuée et indiquant les tentatives du site pour localiser le sujet d’étude et lui demander de se présenter à une visite de remplacement.

Le site doit compléter un formulaire d’écart DMID détaillant chaque écart par rapport au protocole. Le formulaire complété doit être adressé à la DMID, sauf instructions spécifiques fournies par l’équipe de l’étude ou inclues dans le protocole ou dans le Manuel de procédures. Si le promoteur du NMR n’est pas la DMID, le formulaire doit également être adressé au promoteur selon ses exigences. Une copie complétée du formulaire d’écart par rapport au protocole (DP) de la DMID doit être conservée dans le Dossier réglementaire ainsi que dans le document de base du sujet. Des copies des confirmations par fax ou des emails imprimés prouvant que les formulaires DP ont été soumis à la DMID et au promoteur du NMR, le cas échéant, doivent être inclues dans le Dossier réglementaire. Les écarts par rapport au protocole doivent être envoyés au CEE/CEI local conformément à ses directives. L’IP du site/personnel de l’étude se doit de connaître et de respecter les exigences de son CEE.

Un formulaire type est fourni.

##### ÉCART PAR RAPPORT AU PROTOCOLE

25a

N° DU NMR : N° DU PROTOCOLE DMID : NUMÉRO DU SUJET :

##### Compléter un nouveau formulaire pour chaque écart par rapport au protocole.

Date d’écart par rapport au protocole (mois/jour/année) : / /

Description de l’écart par rapport au protocole :

Motif de l’écart par rapport au protocole :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| L’écart a-t-il entraîné un événement indésirable ? | **Non** | **Oui** |
| Le sujet poursuivra-t-il l’étude ? | **Non** | **Oui** |
| Cet écart satisfait-il aux exigences du CEE en matière de notification ? | **Non** | **Oui** |

##### Selon les directives de notification de votre CEE/CEI, quand cet écart par rapport au protocole doit-il être signalé à votre CEE/CEI ?

1 Doit être signalée immédiatement au CEE.

1 Doit être signalée dans un délai de 30 jours à compter de sa découverte par l’investigateur.

1 Doit être signalée dans un délai de 60 jours à compter de sa découverte par l’investigateur.

1 Doit être signalée dans un délai de 90 jours à compter de sa découverte par l’investigateur.

1 Doit être signalée une fois par an.

1 Aucune notification n’est requise.

1 Autre programme de notification. Préciser Quelles mesures ont été prises pour résoudre cet écart et éviter qu’il ne se reproduise ?

COMPLÉTÉ PAR (nom et signature) : (mois/jour/année) / /

Signature de l’investigateur :

/ /

(mois/jour/année)

Date soumis/faxé à : (mois/jour/année)

##### DMID CEE

**Centre des données Autre, précisé :**

/ /

/ /

/ /

/ /

**FORMULAIRE TYPE** Directives de la DMID relatives

# AUTORISATIONS et ACCRÉDITATIONS

#### 26

*CURRICULA VITAE* ET AUTORISATIONS D’EXERCER LA MÉDECINE

*Curricula vitae :* Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure les *Curricula vitae* (CV) complets et actualisés de l’investigateur principal et de tous les investigateurs secondaires. Un CV actualisé doit être daté de moins de cinq ans avant la date actuelle. Les CV doivent mentionner au minimum : l’adresse du lieu de travail actuel, le titre professionnel, les diplômes et l’autorisation actuelle d’exercer correspondante. Fournir une copie des CV de l’IP et de tous les investigateurs secondaires mentionnés dans le formulaire FDA 1572 au promoteur du NMR, et conserver une copie dans le dossier réglementaire comme indiqué ci- dessus. Pour les études portant sur un NMR, les copies des CV actualisés des investigateurs secondaires supplémentaires devront être ajoutées dans le dossier réglementaire lors de la révision du formulaire FDA 1572. Une copie doit également être fournie à la DMID.

Autorisations d’exercer la médecine : Fournir une copie de l’autorisation d’exercer actuelle de l’IP à la DMID. Si l’IP n’est pas médecin, un médecin médicalement responsable doit être identifié et son autorisation d’exercer actuelle doit être recueillie. Pour les études portant sur un NMR, l’IP se doit de conserver l’autorisation d’exercer actuelle de tous les investigateurs secondaires/personnel de l’étude.

Conserver une copie des autorisations d’exercer actuelles de l’IP et de tous les investigateurs secondaires mentionnés dans le formulaire FDA 1572 dans le dossier réglementaire.

#### 27

VALEURS DE RÉFÉRENCE NORMALES ET ACCRÉDITATIONS

DES LABORATOIRES

Conformément à la directive 8.2.12 des BPC de la CIH, un certificat d’accréditation ou un contrôle de qualité officiel et/ou une évaluation externe de la qualité ou toute autre validation (si nécessaire) sont exigés pour prouver que les installations sont compétentes pour effectuer les tests requis et confirmer la fiabilité des résultats.

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure les plages normales de laboratoire actuelles utilisées par tous les laboratoires cliniques pour les données d’études et une copie du (des) certificat(s) actuel(s) du laboratoire. N’oubliez pas, si votre laboratoire est en cours de recertification, inclure le nouveau certificat et conserver les formulaires originaux. Placer les plages normales du laboratoire avec les certificats correspondants.

Les certificats de laboratoire du pays doivent inclure :

1. L’accréditation des Amendements d’amélioration des laboratoires cliniques (AALC) et un certificat provenant d’un organisme privé (*College of American Pathologists* [CAP], ou *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* [JCAHO]), ou
2. Le certificat de conformité AALC (qui est un document autonome), ou
3. Si le laboratoire se trouve dans un État exempt d’AALC, le certificat du Département de la Santé de l’État.
4. Les laboratoires désignés par l’AALC comme laboratoires de recherche n’ont pas besoin d’accréditation.
5. Les exemptions d’AALC pour certains tests.

#### 28

Les laboratoires non américains doivent inclure leur équivalent national pour l’agrément du laboratoire. S’il n’existe aucun équivalent national, inclure une déclaration à cet effet ainsi qu’une description de la norme utilisée.

Les plages de référence normales du laboratoire doivent inclure tous les tests des laboratoires cliniques requis par le protocole ainsi que l’unité de mesure. Le nom du laboratoire et la date du document doivent être mentionnés.

# CORRESPONDANCE

## et

**NOTES INSCRITES DANS LE DOSSIER**

#### 29

CORRESPONDANCE ENTRE LE SITE ET LA DMID/LE PROMOTEUR

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure toute correspondance (emails, lettres, fax, notes de service et contacts téléphoniques) entre l’investigateur ou le personnel de recherche et la DMID/le promoteur concernant le déroulement clinique de l’étude, en particulier toute correspondance relative aux décisions protocolaires, aux événements indésirables graves, aux décès, aux écarts par rapport au protocole et aux modifications du protocole.

Les correspondances d’ordre financier ne doivent pas être conservées dans le dossier réglementaire, mais dans un dossier facilement accessible.

Un formulaire type de contacts téléphoniques est fourni ; il peut être utilisé pour normaliser le recueil de ces rapports.

#### 29a

**Date :**

**Compte-rendu des contacts téléphoniques**

**Investigateur :**

**N° du NMR du promoteur/N° de protocole :**

**Contact : Titre :**

**Établissement : Téléphone :**

**Résumé de la conversation :**

**Action/Suivi :**

**Signature : Date :**

**cc :**

30

CORRESPONDANCE INTERNE

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit inclure les correspondances spécifiques au site (emails, fax, lettres, notes de service et contacts téléphoniques) qui seront conservées à part des correspondances de la DMID et/ou du promoteur. Toute correspondance entre les différentes installations de recherche doit être inclue dans cette section.

#### 31

NOTES INSCRITES DANS LE DOSSIER

Cette section (ou tout autre emplacement en cas d’utilisation d’un autre système de fichiers) doit contenir toute information supplémentaire qui ne concerne aucune des autres sections identifiées. Les notes inscrites dans le dossier qui concernent l’une des sections identifiées doivent être classées dans la section en question. Les notes inscrites dans le dossier peuvent être utilisées pour appuyer les décisions protocolaires et pour clarifier la logistique du protocole.

Si l’anonymat d’un participant doit être levé pour des raisons de sécurité, la documentation relative au processus et aux approbations de la levée d’anonymat doit figurer dans le dossier.

#### 32

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU SITE

Ces informations doivent figurer dans le dossier réglementaire du site (ou notées là où se trouve le dossier sur le site) mais il n’est pas nécessaire de les copier dans le dossier réglementaire de chaque protocole.

Ces informations doivent inclure les PSE générales pour le site, les politiques du CEE/CEI, les procédures des laboratoires cliniques et les procédures pharmaceutiques cliniques.

#### 33

VALIDATION DES BASES DE DONNÉES CLINIQUES

Si votre site a développé une base de données clinique pour l’étude, le dossier réglementaire doit contenir des informations qui viennent étayer la validation du système.

**NB :** Les systèmes de bases de données utilisés dans les essais cliniques doivent être conformes au règlement 21 CFR 11.