

DECISION n°2026-005

Le directeur de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ;

Vu le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ;

Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 5141-4 ;

Vu le code rural et de la pêche maritime, notamment son article R. 234-4 ;

Vu les lignes directrices internationales sur les bonnes pratiques cliniques de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH) ;

Considérant que, conformément à l'article L. 5141-4, les essais cliniques de médicaments vétérinaires doivent respecter les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et que ces bonnes pratiques tiennent compte des lignes directrices internationales sur les bonnes pratiques cliniques de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH) ;

DECIDE :

Article 1

Les règles de bonnes pratiques cliniques pour les essais cliniques portant sur des médicaments vétérinaires mentionnées à l'article L. 5141-4 du code de la santé publique sont décrites en annexe de la présente décision.

Article 2

Le contrôle de la conformité aux bonnes pratiques cliniques définies à l'article 1 est assuré par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Le contrôle du respect des bonnes pratiques cliniques peut être exercé auprès de toute personne physique ou morale impliquée ou appelée à collaborer dans les essais cliniques.

Article 3

Le Directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au registre des actes et décisions de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

A Maisons-Alfort,
Le 8 janvier 2026

Le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail par intérim,

Gilles SALVAT

Annexe : Bonnes pratiques Cliniques

INTRODUCTION	4
1 GLOSSAIRE	5
1.1 EVENEMENT INDESIRABLE (EI)	5
1.2 EXIGENCES REGLEMENTAIRES APPLICABLES	5
1.3 AUDIT	5
1.4 COPIE CERTIFIEE CONFORME	5
1.5 AVEUGLE OU MISE EN INSU	5
1.6 FICHES OU CAHIERS D'OBSERVATIONS CLINIQUES/FICHES DE SAISIE DES DONNEES/FICHES D'ENREGISTREMENT	6
1.7 ESSAI CLINIQUE	6
1.8 CONFORMITE (EN RELATION AVEC LES ETUDES)	6
1.9 PRODUIT DE CONTRÔLE	6
1.10 SOCIETES DE RECHERCHE SOUS CONTRAT (OU « CRO : CONTRACT RESEARCH ORGANISATION ») ..	6
1.11 DEVENIR DES MEDICAMENTS VETERINAIRES INVESTIGUES	6
1.12 DEVENIR DES ANIMAUX	6
1.13 RAPPORT D'ETUDE FINAL	7
1.14 BONNES PRATIQUES CLINIQUES	7
1.15 CONSENTEMENT ECLAIRE	7
1.16 INSPECTION	7
1.17 MEDICAMENT VETERINAIRE INVESTIGUE	7
1.18 INVESTIGATEUR	7
1.19 MONITEUR	8
1.20 ETUDE MULTICENTRIQUE	8
1.21 ASSURANCE QUALITE (AQ)	8
1.22 CONTRÔLE QUALITÉ (QC)	8
1.23 RANDOMISATION	8
1.24 DONNEES BRUTES (DONNÉES SOURCES ORIGINALES)	8
1.25 AUTORITES REGLEMENTAIRES	8
1.26 PROMOTEUR	9
1.27 PROCEDURE OPERATOIRE STANDARD (SOP)	9
1.28 ANIMAL DE L'ETUDE	9
1.29 PROTOCOLE DE L'ETUDE	9
1.30 AMENDEMENT AU PROTOCOLE	9
1.31 DEVIATION DU PROTOCOLE	9
1.32 ANIMAL CIBLE	9
1.33 MEDICAMENT VETERINAIRE	10
1.34 SITE D'ETUDE	10
1.35 EVENEMENT INATTENDU	10
1.36 AUDITEUR BPC	10
2 LES PRINCIPES BPC	10
3 L'INVESTIGATEUR	12
3.1 GENERALITÉS	12
3.2 RESPONSABILITES. L'INVESTIGATEUR DOIT	12

4 LE PROMOTEUR	16
4.1 GENERALITES.....	16
4.2 RESPONSABILITES. LE PROMOTEUR DOIT :.....	16
4.3 DÉLÉGATION À UNE CRO	18
5 LE MONITEUR.....	19
5.1 GENERALITES.....	19
5.2 RESPONSABITÉS. LE MONITEUR DOIT :.....	19
6 LE PROTOCOLE DE L'ETUDE	21
6.1 GENERALITES.....	21
6.2 EXAMEN DU PROTOCOLE DE L'ETUDE	21
6.3 CHECK-LIST DU PROTOCOLE DE L'ETUDE	21
6.3.1 TITRE DE L'ÉTUDE	21
6.3.2 N° D'IDENTIFICATION UNIQUE DE L'ÉTUDE.....	21
6.3.3 CONTACTS D'ÉTUDE	21
6.3.4 IDENTITÉ DES SITES DE L'ÉTUDE (S'ILS SONT CONNUS AU MOMENT DE LA PRÉPARATION DU PROTOCOLE).....	22
6.3.5 OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE.....	22
6.3.6 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	22
6.3.7 PROGRAMME DES OPÉRATIONS.....	22
6.3.8 SCHÉMA EXPÉRIMENTAL / CE QU'IL DÉCRIT.....	22
6.3.9 SÉLECTION ET IDENTIFICATION DES ANIMAUX.....	22
6.3.10 CRITÈRES D'INCLUSION/EXCLUSION ET DE RETRAIT APRÈS INCLUSION.....	22
6.3.11 GESTION ET HÉBERGEMENT DES ANIMAUX	23
6.3.12 LES ALIMENTS.....	23
6.3.13 MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES INVESTIGUÉ ET PRODUITS DE CONTRÔLE	23
6.3.14 TRAITEMENTS.....	24
6.3.15 DEVENIR DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE, DES PRODUITS ISSUS DES ANIMAUX DE L'ÉTUDE, ET DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES INVESTIGUÉS ET PRODUITS DE CONTRÔLE.....	24
6.3.16 EVALUATION DE L'EFFICACITÉ	25
6.3.17 STATISTIQUES/BIOMÉTRIE	25
6.3.18 GESTION DES DOCUMENTS DE L'ÉTUDE	25
6.3.19 ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	25
6.3.20 ANNEXES À JOINDRE AU PROTOCOLE.....	26
6.3.21 MODIFICATIONS DU PROTOCOLE DE L'ÉTUDE	26
6.3.22 RÉFÉRENCES.....	26
7 RAPPORT FINAL DE L'ETUDE.....	27
7.1 GENERALITES.....	27
7.2 AUTEUR DU RAPPORT	27
7.3 CONTENU DU RAPPORT FINAL DE L'ETUDE	28
7.3.1 TITRE ET N° D'IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE.....	28
7.3.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	28
7.3.3 TITRES, NOMS, QUALIFICATIONS ET RÔLES DES PERSONNES IMPLIQUÉES DANS LA RÉALISATION DES POINTS CLÉS DE L'ÉTUDE.....	28
7.3.4 IDENTITÉ DES SITES OÙ A ÉTÉ CONDUITE L'ÉTUDE	28
7.3.5 PRINCIPALES DATES DE L'ÉTUDE	28
7.3.6 MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	28
7.3.6.1 SCHÉMA EXPÉRIMENTAL.....	28
7.3.6.2 SÉLECTION ET IDENTIFICATION DES ANIMAUX.....	28
7.3.6.3 CONDUITE D'ÉLEVAGE ET LOGEMENT DES ANIMAUX.....	28
7.3.6.4 DEVENIR DES ANIMAUX.....	29

7.3.6.5	TRAITEMENTS.....	29
7.3.6.6	LES PROCÉDURES DE L'ÉTUDE.....	29
7.3.6.7	LES MÉTHODES STATISTIQUES	29
7.3.7	RÉSULTATS ET ÉVALUATION.....	29
7.3.8	CONCLUSIONS BASÉES SUR CHAQUE CAS INDIVIDUEL OU GROUPE DE TRAITEMENT, SELON LE CAS.....	29
7.3.9	POINTS ADMINISTRATIFS ET DE CONFORMITÉ.....	29
7.3.10	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	30
7.4	AMENDEMENTS AU RAPPORT	30
8	DOCUMENTATION DE L'ÉTUDE	31
8.1	GENERALITES.....	31
8.2	CATEGORIES DE DOCUMENTATION DE L'ETUDE.....	31
8.2.1	PROTOCOLE DE L'ÉTUDE	31
8.2.2	DONNÉES BRUTES.....	31
8.2.3	RAPPORTS	32
8.2.4	PROCÉDURES OPÉRATOIRES STANDARD ET MATÉRIELS DE RÉFÉRENCE	32
8.3	ENREGISTREMENT ET GESTION DE LA DOCUMENTATION DE L'ETUDE	32
8.4	ARCHIVAGE DE LA DOCUMENTATION DE L'ETUDE	33

BONNES PRATIQUES CLINIQUES VETERINAIRES (BPC)

Introduction

Conformément au paragraphe 6 de l'article 9 du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, les données provenant d'essais cliniques conduits hors de l'Union ne peuvent être prises en considération pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché que si ces essais cliniques ont été conçus, exécutés et documentés conformément aux lignes directrices internationales sur les bonnes pratiques cliniques du VICH.

Pour la France, les bonnes pratiques cliniques sont rendues opposables par l'article L. 5141-4 du code de la santé publique. Aux termes de cet article, les essais cliniques doivent respecter les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés par décision du directeur général de l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Ces bonnes pratiques tiennent compte des lignes directrices internationales sur les bonnes pratiques cliniques de la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH).

Les essais cliniques qui doivent respecter les bonnes pratiques cliniques sont ceux définis à l'article 4 – 17) du règlement UE 2019/6, ainsi que ceux mentionnés dans l'annexe II du règlement, et les essais de surveillance mentionnés dans les articles 15.2 et 15.3 du règlement d'exécution 2021/1281 (études de surveillance).

L'objectif de ces bonnes pratiques cliniques est de préciser les principes à respecter pour la conception, la réalisation, le monitoring, l'audit, l'analyse et l'élaboration du rapport final de toutes les études cliniques pour les médicaments vétérinaires dans les espèces cibles. Ce document s'adresse donc à toutes les personnes et organisations impliquées dans ces activités. Le respect de ces principes BPC offre un niveau d'assurance satisfaisant sur l'intégrité des données de l'étude clinique et permet de s'assurer que le bien-être animal, la sécurité de l'utilisateur, de l'environnement et du consommateur de denrées issues de ces animaux ont bien été pris en compte.

Si un Promoteur choisit d'utiliser d'autres procédures ou pratiques que les BPC pour gérer et mettre en œuvre son essai clinique, une justification doit être fournie avec la demande d'autorisation. En tout état de cause, conformément à l'article 9 du règlement 2019/6, le Promoteur doit introduire une demande d'autorisation d'essai clinique auprès de l'Anses-ANMV.

1 **Glossaire**

1.1 **EVENEMENT INDESIRABLE (EI)**

En accord avec l'article 73 -2) du règlement (UE) 2019/6, les évènements indésirables recouvrent :

- Toute réaction défavorable et non voulue à un médicament vétérinaire constatée chez tout animal ;
- Tout manque d'efficacité d'un médicament vétérinaire observé après qu'il a été administré à un animal, que cette administration soit ou non conforme au résumé des caractéristiques du produit ;
- Tout incident environnemental observé suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal ;
- Toute réaction nocive constatée chez l'homme exposé à un médicament vétérinaire ;
- Toute détection de la présence d'une substance pharmacologiquement active ou d'un résidu marqueur dans un produit d'origine animale à une teneur dépassant les limites maximales de résidus fixées conformément au règlement (CE) n°470/2009 après respect du temps d'attente fixé ;
- Toute présomption de transmission d'un agent infectieux par un médicament vétérinaire.

1.2 **EXIGENCES REGLEMENTAIRES APPLICABLES**

Toute(s) loi(s) ou règlement(s) applicables sur le territoire où sont réalisées les études utilisant des médicaments vétérinaires investigués.

1.3 **AUDIT**

Vérification systématique et indépendante des activités et documentation d'une étude afin de déterminer si l'étude à évaluer est, ou a été, convenablement conduite, et si les données sont, ou ont été, enregistrées, analysées et rapportées en respect du protocole de l'étude, des procédures opératoires de l'étude (SOPs : Standard Operating Procedures), des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et des exigences réglementaires applicables.

1.4 **COPIE CERTIFIEE CONFORME**

Une copie (quel que soit le type de support utilisé) du document original qui a été vérifiée (c.-à-d. au moyen d'une signature datée ou d'une production au moyen d'un processus validé) comportant les mêmes renseignements que l'original, y compris les métadonnées pertinentes, le cas échéant.

1.5 **AVEUGLE OU MISE EN INSU**

Procédure destinée à réduire les biais potentiels de l'étude, par laquelle certains personnels de l'étude sont maintenus dans l'ignorance de l'attribution des traitements.

1.6 FICHES OU CAHIERS D'OBSERVATIONS CLINIQUES/FICHES DE SAISIE DES DONNEES/FICHES D'ENREGISTREMENT

Documents imprimés, optiques, électroniques ou magnétiques conçus spécifiquement pour enregistrer les observations prévues par le protocole, par exemple, les observations sur les animaux de l'étude ou les résultats de laboratoire.

1.7 ESSAI CLINIQUE

Etude qui a pour but d'étudier, dans des conditions terrains et sur l'espèce cible, l'innocuité et/ou l'efficacité ou l'appétence d'un médicament vétérinaire investigué dans des conditions normales d'élevage ou dans le cadre de pratiques vétérinaires normales, en vue de l'obtention d'une AMM ou d'une modification de celle-ci (Règlement 2019/6 (CE), article 4 – 17)).

Pour les besoins des présentes bonnes pratiques, les termes essais cliniques, études cliniques, ou études sont synonymes (équivalents, interchangeables).

1.8 CONFORMITE (EN RELATION AVEC LES ETUDES)

Respect du protocole de l'étude, des SOPs, des Bonnes Pratiques Cliniques et des exigences réglementaires applicables.

1.9 PRODUIT DE CONTRÔLE

Tout médicament autorisé utilisé selon les indications de son résumé des caractéristiques du produit, ou tout placebo, utilisé comme produit de référence dans une étude clinique pour comparaison avec le médicament vétérinaire investigué.

1.10 SOCIETES DE RECHERCHE SOUS CONTRAT (ou « CRO: Contract Research Organisation »)

Une personne morale ou physique, en contrat avec le Promoteur ou l'Investigateur pour assurer la réalisation d'une ou plusieurs des obligations du Promoteur ou de l'Investigateur.

1.11 DEVENIR DES MEDICAMENTS VETERINAIRES INVESTIGUES

Le devenir des médicaments vétérinaires investigués et des produits de contrôles pendant ou après la fin de l'étude. Par exemple, après avoir satisfait à toute restriction minimisant les risques pour la santé publique et l'environnement, les médicaments peuvent être retournés au Promoteur, incinérés ou détruits par une autre méthode approuvée et autorisée par la législation.

1.12 DEVENIR DES ANIMAUX

Le devenir des animaux de l'étude, ou des denrées issues de ces animaux, pendant l'étude ou à la fin de l'étude. Par exemple, après avoir satisfait à toute restriction minimisant les risques pour la santé publique et l'environnement, les animaux peuvent être abattus (et potentiellement, sous conditions, remis dans le circuit alimentaire) renvoyés dans le troupeau, vendus ou rendus à leur propriétaire ou leur détenteur.

1.13 RAPPORT D'ETUDE FINAL

Description détaillée de l'étude du médicament vétérinaire investigué, rédigée après le recueil complet de toutes les données brutes, ou après que l'étude ait été clôturée, décrivant intégralement ses objectifs, les matériels et méthodes expérimentaux (incluant l'analyse statistique), ainsi que les résultats de l'étude (statistique et clinique) et leur évaluation critique.

1.14 BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Un référentiel pour la conception, la réalisation, le monitoring, l'enregistrement, la vérification, l'analyse des résultats et l'élaboration du rapport final des études cliniques. Le respect de ces bonnes pratiques fournit l'assurance que les données et les résultats communiqués sont complets, exacts et véridiques, que le bien-être des animaux de l'étude et la sécurité des personnels impliqués dans l'étude ont été garantis, que la sécurité de l'environnement et celle du consommateur ont été préservées.

1.15 CONSENTEMENT ECLAIRE

Un document par lequel un propriétaire, le détenteur de l'animal s'il est différent, ou leur représentant confirme expressément son autorisation pour que son ou ses animaux participent à une étude particulière, après avoir été informé de tous les aspects de l'étude pertinents pour sa prise de décision. Entre autres, les informations pertinentes sur les risques et les bénéfices que peuvent engendrer l'administration des médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle à la dose et à la voie d'administration recommandées doivent être délivrées au propriétaire et au détenteur s'il est différent. Le document de consentement éclairé est suffisamment explicite sur ces points.

1.16 INSPECTION

L'action d'une autorité réglementaire compétente de réaliser, en vertu de son autorité légale (article 123 du règlement 2019/6), un examen officiel de la conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques de la documentation de l'étude, des installations, des équipements, des médicaments de l'essai clinique, des étiquetages, de documents terminés ou en cours, et de toute autre ressource en relation avec l'enregistrement d'un médicament vétérinaire et, qui peuvent être localisés sur tout site en rapport avec l'étude (ex : promoteur, moniteur, investigateur ou tout prestataire de service).

1.17 MEDICAMENT VETERINAIRE INVESTIGUE

Toute substance ou association de substances qui répond à la définition de l'article 4 du règlement UE n°2019/6 et qui est en cours d'évaluation dans une étude clinique visant à mettre en évidence tout effet préventif, curatif, diagnostique ou physiologique et/ou à évaluer sa tolérance après avoir été administrée ou appliquée à un animal.

1.18 INVESTIGATEUR

Personne physique responsable de tous les aspects de la réalisation de l'étude sur un site d'étude. Si l'étude est réalisée par un groupe de personnes sur un site d'étude, l'investigateur est la personne responsable de l'équipe. "Si l'étude est réalisée par un groupe de personnes sur un site d'étude, l'investigateur est la personne responsable de l'équipe, qui peut être composée de ses salariés, ses associés et/ou ses collaborateurs libéraux, dûment désignés".

Dans le cas général, l'investigateur est un vétérinaire ayant satisfait aux conditions de l'article L. 241-1 du code rural et de la pêche maritime lui permettant d'exercer la médecine et la chirurgie des animaux. Toutefois, l'investigateur peut aussi être un enseignant des écoles vétérinaires, un vétérinaire des armées ou un autre vétérinaire qualifié et habilité à réaliser les actes vétérinaires prévus dans l'étude clinique.

Les investigateurs sont notifiés à l'Anses-ANMV dans la demande d'autorisation d'essai clinique.

1.19 MONITEUR

Personne physique responsable de la surveillance générale de l'étude clinique et du contrôle de sa qualité. Elle garantit qu'elle est conduite, enregistrée et documentée en respect du protocole de l'étude, des procédures opératoires applicables, des Bonnes Pratiques Cliniques et des exigences réglementaires applicables. Le terme « monitoring » utilisé dans ce document regroupe l'ensemble des activités réalisées par le moniteur de l'essai clinique. Un moniteur ne peut être auditeur qualité

1.20 ETUDE MULTICENTRIQUE

Etude réalisée d'après un seul et même protocole d'étude sur plus d'un site d'étude et par plusieurs investigateurs.

1.21 ASSURANCE QUALITE (AQ)

Processus planifié et systématique, établi pour garantir que l'étude est réalisée et que les données sont recueillies, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et des exigences réglementaires applicables.

1.22 CONTRÔLE QUALITÉ (QC)

Techniques et activités opérationnelles prises dans le cadre du système d'Assurance Qualité pour vérifier que les exigences de qualité applicables aux activités liées à l'étude sont (ou ont été) satisfaites.

1.23 RANDOMISATION

Procédure d'assignation des animaux de l'étude (ou de groupes d'animaux de l'étude) aux groupes traité ou contrôlé, de façon aléatoire, en vue de diminuer les biais lors de la réalisation de l'étude.

1.24 DONNEES BRUTES (données sources originales)

Tous les documents de travail originaux, données d'étalonnage, enregistrements, mémos, notes d'observations écrites et activités de l'étude nécessaires pour la reconstitution et l'évaluation de l'étude. Les données brutes peuvent comprendre, sans y être limitées, des photographies, des documents magnétiques, électroniques ou optiques, les informations recueillies à partir d'instruments automatisés et des fiches cliniques remplies à la main. Les fax, les scans, les photocopies, et les données retranscrites sont des copies d'originaux et ne sont pas considérés comme des données brutes.

1.25 AUTORITES REGLEMENTAIRES

Autorités qui examinent les demandes d'essai clinique et les données cliniques soumises et qui sont en charge des contrôles et des inspections.

En France, l'autorité réglementaire compétente pour le médicament vétérinaire est représentée par l'Anses-ANMV.

1.26 PROMOTEUR

Personne physique ou morale (société, institution ou organisation) qui prend la responsabilité de la mise en œuvre, de la gestion et du financement d'une étude clinique pour le médicament vétérinaire investigué.

1.27 PROCEDURE OPERATOIRE STANDARD (SOP)

Instruction détaillée, préétablie et écrite pour faciliter et garantir l'exécution uniforme, systématique et cohérente d'une tâche donnée.

1.28 ANIMAL DE L'ETUDE

Un animal qui participe à une étude clinique, soit comme destinataire du médicament vétérinaire investigué ou du produit de contrôle (produit de référence ou placebo), soit comme témoin non traité.

1.29 PROTOCOLE DE L'ETUDE

Document signé et daté par l'Investigateur et par le Promoteur qui décrit entièrement les objectifs, le schéma expérimental, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation de l'étude. Le protocole de l'étude peut aussi décrire le contexte et la justification de l'étude, mais ceci peut être fourni dans d'autres documents référencés au protocole de l'étude. Dans ce document de bonnes pratiques cliniques, le mot protocole comprend aussi tous les amendements successifs au protocole. La signature de l'investigateur vaut pour acceptation et engagement à respecter le protocole. L'investigateur doit maîtriser la langue utilisée dans le protocole et ses documents annexes. Le cas échéant, le protocole ou ses documents annexes peuvent nécessiter une traduction certifiée.

1.30 AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Modifications du texte du protocole de l'étude qui sont effectuées avant la mise en œuvre du protocole ou avant l'exécution de la modification. Les amendements au protocole de l'étude doivent toujours être signés et datés par l'Investigateur et par le Promoteur et être incorporés dans le protocole final de l'étude.

1.31 DEVIATION DU PROTOCOLE

Tout écart par rapport aux instructions décrites dans le protocole de l'étude. Les déviations du protocole de l'étude doivent être enregistrées sans délai par une déclaration signée et datée décrivant la déviation et sa raison (si identifiable). L'investigateur, notamment, déclare, date et signe les déviations dont il est à l'origine. L'analyse d'impact des déviations et les éventuelles actions préventives et correctives sont de la responsabilité du sponsor.

1.32 ANIMAL CIBLE

L'animal spécifique, caractérisé par son espèce, sa catégorie (poids, âge, sexe...) et sa race, qui est identifié comme étant l'animal auquel est destiné le médicament vétérinaire investigué.

1.33 MEDICAMENT VETERINAIRE

Conformément à l'article 4 du règlement 2019/6 : toute substance ou association de substances qui remplit au moins l'une des conditions suivantes :

- Est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales,
- A pour but d'être utilisée chez l'animal ou de lui être administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique,
- A pour but d'être utilisée sur des animaux en vue d'établir un diagnostic médical,
- A pour but d'être utilisée pour l'euthanasie d'animaux.

1.34 SITE D'ETUDE

Lieu où l'investigateur, ou un membre de son équipe, réalise les observations cliniques sur les animaux. En fonction de l'espèce cible, le site d'étude peut être, par exemple, un établissement de soins vétérinaires ou un élevage. Les établissements de soins vétérinaires sont notifiés à l'Anses-ANMV dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique.

1.35 EVENEMENT INATTENDU

Tout évènement susceptible de compromettre l'intégrité des données de l'étude (par exemple : épisode de maladie infectieuse ou réputée contagieuse, évènement climatique, cyber attaque...).

1.36 AUDITEUR BPC

Personne formée en assurance qualité, ayant une connaissance des essais cliniques, formée aux BPC et habilitée à mener des audits.

2 Les Principes BPC

- 2.1** Ces bonnes pratiques cliniques, qui tiennent compte de la ligne directrice VICH, constituent un référentiel opposable pour la réalisation des études cliniques. Elles visent à garantir l'exactitude, l'intégrité et la véracité des données. Une attention particulière est portée au bien-être des animaux de l'étude, aux effets sur l'environnement et sur les personnels de l'étude ou les utilisateurs des médicaments objets de l'essai clinique, et aux résidus dans les denrées issues des animaux destinés à la consommation.
- 2.2** Des procédures écrites, préétablies et systématiques, concernant l'organisation, la réalisation, le recueil des données, la documentation et la vérification des études cliniques, sont nécessaires pour assurer la validité des données et garantir la qualité éthique, technique et scientifique des études.
- 2.3** D'autres lignes directrices qui définissent les schémas expérimentaux et les critères d'efficacité pour des études cliniques concernant des catégories spécifiques de médicaments vétérinaires peuvent exister. Le plus souvent ces lignes directrices rappellent la nécessité de respecter les BPC.
- 2.4** Chaque personne impliquée dans une étude clinique doit être qualifiée par sa formation initiale, sa formation continue et son expertise pour la réalisation des tâches qu'elle doit accomplir. Ces personnes doivent faire preuve, de façon visible dans la documentation de l'étude, du meilleur degré possible de professionnalisme pour

enregistrer et rapporter les observations de l'étude. Elles doivent être formées aux BPC en relation avec leur rôle dans l'étude.

- 2.5** Un animal ne peut participer à un essai clinique qu'après obtention du consentement éclairé de son propriétaire ou de son représentant. L'investigateur, responsable d'obtenir le consentement éclairé, devra lui-même disposer d'un niveau d'information suffisant sur la sécurité du médicament vétérinaire investigué et sur le bénéfice attendu (cf. article R. 5141-6 5° du CSP).
- 2.6** Les études dépendant des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), les études exploratoires ou les autres études cliniques qui ne sont pas destinées à être utilisées dans le cadre d'un support réglementaire ne sont pas concernées par ce référentiel. Cependant, les données issues d'études de tolérance et d'études pré-cliniques peuvent devoir être soumises aux autorités réglementaires pour que les études cliniques soient autorisées avec un niveau de connaissance suffisant avant leur démarrage.
- 2.7** Dans la mesure du possible, les médicaments vétérinaires investigués doivent être préparés, manipulés et entreposés en respect des principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) vétérinaire. Les détails concernant la préparation, le maniement et le stockage des médicaments vétérinaires investigués doivent être documentés et les médicaments doivent être utilisés en respect du protocole de l'étude. Lorsque les BPF vétérinaires ne peuvent être respectées, le Promoteur devra accompagner son dossier de demande d'autorisation d'essai clinique d'une justification détaillée. Dans ce cas, les éléments de caractérisation du médicament vétérinaire investigué devront être disponibles avant le démarrage de l'essai clinique, accompagnés d'une documentation montrant que la fabrication permet la maîtrise des risques pour l'environnement, les animaux, les utilisateurs et le consommateur (par exemple, au moyen d'une analyse de risque du processus de fabrication). Dans le cas de médicaments de thérapie innovante, le médicament vétérinaire investigué doit être fabriqué dans des conditions identiques aux conditions envisagées en production commerciale.
- 2.8** La mise en place d'un système de management qualité (assurance et contrôle de la qualité) couvrant tous les aspects de l'étude est un élément fondamental des bonnes pratiques scientifiques. Les principes des BPC requièrent l'utilisation d'un système de management qualité (SMQ) dans les études cliniques. Il est admis que le Promoteur est responsable des fonctions d'Assurance Qualité pour ses études et que le moniteur peut être en charge du contrôle qualité. Tous les participants aux études cliniques sont encouragés à adopter et à respecter les bonnes pratiques d'AQ généralement reconnues.
- 2.9** Dans la mesure du possible, les essais cliniques tiennent compte du bien-être animal et, par conséquent, de la souffrance des animaux générée par leur inclusion dans l'essai. Le promoteur s'efforce de les réduire au minimum acceptable sans compromettre l'objectif de l'étude. Par exemple, le promoteur peut interrompre l'étude si cela lui apparaît nécessaire après l'analyse de résultats préliminaires. L'investigateur informe sans délai le moniteur dès apparition d'effets indésirables graves ou de signes de souffrance animale potentiellement attribuables aux conditions de l'essai.

3 L'Investigateur

3.1 GENERALITÉS

- 3.1.1** L'Investigateur est la personne responsable de tous les aspects de la conduite de l'étude pour son ou ses sites d'études. Ceci comprend la délivrance et l'administration du médicament vétérinaire investigué et du produit de contrôle, la mise en œuvre du protocole de l'étude, le recueil et le rapport des données de l'étude et la protection de la santé et du bien-être des personnes impliquées dans l'étude et des animaux pendant l'étude.
- 3.1.2** L'Investigateur doit avoir une connaissance suffisante, une formation et une expérience scientifiques attestées par un CV actualisé et par d'autres références, pour pouvoir conduire des études cliniques visant à démontrer l'efficacité et l'innocuité des médicaments vétérinaires à étudier sur l'espèce cible. Sauf exception, l'investigateur est un vétérinaire diplômé. S'il est amené dans l'étude à réaliser des actes de médecine ou de chirurgie sur les animaux, il satisfait aussi aux conditions prévues à l'article L. 241-1 du code rural et de la pêche maritime lui permettant d'exercer la médecine et la chirurgie des animaux. L'Investigateur doit bien connaître les fondements et exigences de l'étude avant d'utiliser le médicament vétérinaire à étudier. A cette fin, l'investigateur s'assurera d'avoir reçu du promoteur en amont de sa participation, une synthèse des éléments d'information scientifique dont la connaissance est requise pour la mise en œuvre de l'essai clinique, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique et toxicologique et clinique, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse (article R5141-6 du CSP).
- 3.1.3** Si une étude est réalisée par un groupe de personnes, l'Investigateur en est le responsable. Si des actes vétérinaires sont réalisés par des personnes non vétérinaires, ces personnes répondent aux conditions prévues à l'article L. 243-2 ou L. 243-3 du code rural et de la pêche maritime.
- 3.1.4** L'Investigateur peut être assisté par un personnel qualifié et compétent pour le recueil, l'enregistrement et le traitement des données.
- 3.1.5** Une personne ne peut pas agir à la fois comme Investigateur et comme Moniteur dans une même étude.

3.2 RESPONSABILITES. L'investigateur doit :

- 3.2.1** Soumettre au Promoteur, avant le début de l'étude, un curriculum vitae personnel à jour et toute autre référence appropriée.
- 3.2.2** Accepter, par signature du protocole de l'étude avec le Promoteur, que l'étude soit réalisée en respect du protocole de l'étude, des BPC et des exigences réglementaires en vigueur.
- 3.2.3** S'assurer que l'étude est conduite en respect du protocole de l'étude, des SOPs applicables à l'étude, des BPC et des exigences législatives et réglementaires applicables.

- 3.2.4** Maintenir dans la documentation de l'étude une copie signée et datée du protocole comprenant chaque amendement au protocole. Chaque amendement au protocole, qu'il soit préparé par le Promoteur ou par l'Investigateur, doit être signé et daté par le Promoteur et par l'ensemble des investigateurs, et doit identifier ce qui a été modifié ainsi que les motifs de cette modification.
- 3.2.5** Enregistrer dès lors qu'elle est détectée, sur une déclaration signée et datée à conserver dans la documentation de l'étude, toute déviation au protocole de l'étude et la raison de sa survenue (si identifiable).
- 3.2.6** Avertir rapidement le Promoteur de toute déviation au protocole.
- 3.2.7** Pour le bon déroulement de l'étude selon le planning prévu, disposer de personnel qualifié en nombre suffisant, incluant (selon les besoins) un vétérinaire qui s'occupera des animaux de l'étude. Informer et former convenablement le personnel impliqué dans l'étude ou la gestion des animaux de l'étude pour garantir le respect du protocole et des exigences législatives et réglementaires applicables.
- 3.2.8** Ne déléguer toute autorité ou travail, incluant toute sous-traitance, qu'à des personnes possédant les qualifications et formations nécessaires ainsi qu'une expérience pratique adaptées aux travaux à accomplir. Documenter les délégations.
- 3.2.9** Fournir aux personnels de l'étude les matériels et informations appropriés reçus du Promoteur.
- 3.2.10** S'assurer que les installations et équipements utilisés pour la conduite de l'étude sont adéquats et en bon état, qu'ils soient loués ou en pleine propriété.
- 3.2.11** Utiliser les Procédures Opératoires Standard (SOPs) pour des tâches pratiques, le cas échéant.
- 3.2.12** Satisfaire aux exigences législatives et réglementaires régissant le traitement respectueux des animaux.
- 3.2.13** Obtenir le consentement éclairé, daté et signé de chaque propriétaire et, s'il est différent, de chaque détenteur, ou de leurs représentants, avant que leurs animaux ne participent à l'étude. Chaque propriétaire, et, s'il est différent, chaque détenteur, ou leurs représentants doivent recevoir une information appropriée de la part de l'Investigateur à propos de sa participation avant de donner son consentement.
- 3.2.14** Superviser l'hébergement, l'alimentation et l'entretien de tous les animaux de l'étude sur le site d'étude et informer les propriétaires des animaux logés horssite de leurs obligations telles que définies au protocole.
- 3.2.15** Documenter tout soin ou acte vétérinaire, toute modification de la santé de l'animal, ou modifications significatives de l'environnement.
- 3.2.16** Respecter le protocole de l'étude en ce qui concerne l'utilisation des denrées consommables issues des animaux traités avec le médicament vétérinaire investigué et avec le produit de contrôle, et le devenir de ces animaux. Respecter l'article R234-4 du code rural et de la pêche maritime.

- 3.2.17** Avertir rapidement le Promoteur de tout Evénement indésirable, conformément au délai fixé dans le protocole.
- 3.2.18** Suivre avec soin toute procédure et documentation relatives au codage (ex : enveloppes de randomisation, information sur l'aveugle) et s'assurer que tout code de traitement n'est levé qu'en conformité avec le protocole de l'étude et avec l'accord du Promoteur. Le personnel de l'étude qui ne peut pas ou n'est pas en « aveugle » doit limiter sa participation aux actes dont il a la charge tels que prévus par le protocole.
- 3.2.19** Être responsable de la réception, du contrôle, du stockage, de la distribution des médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôles expédiés ou livrés à l'Investigateur pour la conduite de l'étude. Le cas échéant, être responsable des préparations ou mélanges ultérieurs avec les dosages requis
- 3.2.20** Fournir un rangement sécurisé, avec un accès contrôlé, des médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle qui soit conforme aux spécifications du protocole de l'étude et à la notice d'emploi.
- 3.2.21** Maintenir un inventaire complet des quantités reçues, utilisées, et de toute quantité inutilisée des médicaments vétérinaires investigués et de contrôle. Le cas échéant, conserver les résultats d'analyses des médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle dans l'eau ou dans l'aliment (si une préparation doit être faite).
- 3.2.22** S'assurer que les médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle sont délivrés et administrés aux animaux de l'étude en respect du protocole de l'étude.
- 3.2.23** Ne redistribuer les médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle à aucune personne qui ne serait pas autorisée à les recevoir dans le cadre du protocole.
- 3.2.24** A la fin de l'étude, réconcilier les enregistrements de délivrance des médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle avec les enregistrements d'utilisation et de retour, en incluant la comptabilisation de toute divergence.
- 3.2.25** Quand l'étude est terminée ou arrêtée, s'assurer du devenir des médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle présents sur le site d'étude et distribués hors site, y compris des aliments pour animaux contenant les médicaments vétérinaires investigué et produits de contrôle. Documenter le devenir de ces médicaments. L'élimination des médicaments de l'essai clinique peut être réalisée en les retournant au Promoteur ou par tout autre moyen approprié de destruction décrit dans le protocole de l'étude.
- 3.2.26** Recueillir et conserver la documentation de l'étude tout au long de celle-ci.
- 3.2.27** Documenter les événements inattendus pouvant affecter la qualité et l'intégrité de l'étude lorsqu'ils interviennent et toute action corrective instaurée. Si aucun événement inattendu n'est survenu, en faire la déclaration.
- 3.2.28** Recueillir et enregistrer les données, y compris les observations inattendues, en respect du protocole de l'étude et des exigences législatives et réglementaires applicables, sans aucun biais en reflétant fidèlement et entièrement les observations de l'étude.

3.2.29 Documenter tous les contacts, incluant les appels téléphoniques, les visites, lettres et autres contacts avec les représentants du Promoteur, les représentants de l'autorité réglementaire concernée et les autres personnels (ex : personnel d'une CRO) à propos de la conception, de la réalisation, de la documentation ou du rapport de l'étude. Un compte-rendu de contact doit comprendre : la date et l'heure du contact, la nature du contact, le nom et la fonction des personnes impliquées, un résumé du motif du contact et assez de détails sur le sujet discuté pour décrire la base de toute action ou décision qui puisse être prise par l'Investigateur et/ou par le Promoteur à la suite de ce contact. Tout enregistrement de contact est daté et signé par l'investigateur qui atteste ainsi de l'exactitude de son contenu (notamment si le compte rendu est établi par un tiers).

3.2.30 S'assurer que tous les prélèvements prévus par le protocole et par toute exigence réglementaire applicable soient identifiés de façon complète, précise, lisible et qui empêche toute perte d'identification du prélèvement.

Les prélèvements de l'essai clinique sont identifiés a minima par le code de l'étude, l'identification de l'animal, la date de prélèvement et le temps de prélèvement. Si la taille du contenant ne permet pas l'identification complète, un système d'identification unique reliant le prélèvement à un document comportant toutes ces informations est possible.

3.2.31 Conserver en lieu sûr, à l'abri de la détérioration, de la destruction, de la falsification ou du vandalisme toute la documentation de l'étude ou les copies certifiées conformes de la documentation de l'étude qui doivent être conservées par l'Investigateur pendant 5 ans après la fin de l'étude.

3.2.32 Fournir au Promoteur, à sa demande, soit la documentation de l'étude signée, soit sa copie certifiée conforme. Quand tout ou partie de la documentation de l'étude est envoyée au Promoteur, une copie certifiée de ce qui a été envoyé doit être gardée par l'Investigateur.

3.2.33 Participer, si applicable, à la préparation du rapport final.

3.2.34 Permettre le monitoring et l'audit qualité de l'étude.

3.2.35 Permettre l'inspection des installations utilisées par l'Investigateur pendant ou après l'étude par les représentants des autorités réglementaires appropriées, ainsi que l'inspection et la copie de tout ou partie de la documentation de l'étude faite ou conservée par l'Investigateur comme partie de l'étude pour vérifier la validité des données.

4 Le Promoteur

4.1 GENERALITES

Personne physique ou morale (société, institution ou organisation) qui prend la responsabilité de la mise en œuvre, de la gestion et du financement d'une étude clinique pour le médicament vétérinaire investigué.

4.2 RESPONSABILITES. Le promoteur doit :

- 4.2.1** Vérifier qu'il existe suffisamment de données scientifiques validées sur l'efficacité et/ou l'innocuité du médicament vétérinaire investigué justifiant la réalisation de l'étude clinique. Le Promoteur doit aussi déterminer, à partir de ces informations, qu'il n'existe aucun motif environnemental, de bien-être, éthique ou scientifique pouvant empêcher la réalisation de l'étude.
- 4.2.2** S'assurer que la demande d'autorisation d'étude a été soumise aux autorités réglementaires quand ceci est nécessaire. Pour les études dont au moins un site se situe en France, la demande doit être soumise à l'Anses-ANMV.

En France, l'article 9 du règlement (UE) 2019/6, les articles R5141-8 et R5141-9 du CSP ainsi que l'article R234-4 du CRPM, s'appliquent.

Les Promoteurs tiendront un registre des essais cliniques menés pour chaque projet de développement. Ce registre précisera les codes d'étude, nom ou code du médicament vétérinaire investigué, titre d'études, référentiel BPx revendiqué le cas échéant, et dates d'études conduites dans le cadre du projet de développement. Les études abandonnées seront mentionnées. Le registre sera à disposition des inspecteurs sur le site du Promoteur.

- 4.2.3** Sélectionner les Investigateurs et s'assurer de leurs qualifications, déterminer leur disponibilité pendant toute la durée de l'étude, confirmer qu'ils acceptent de réaliser l'étude en respect du protocole accepté, des BPC et des exigences législatives et réglementaires applicables.
- 4.2.4** Nommer un/des Moniteur(s) qualifié(s) et formé(s).
- 4.2.5** Organiser, selon les besoins, la préparation de Procédures Opératoires Standard pour les éléments techniques et méthodologiques de l'étude.
- 4.2.6** Préparer un protocole d'étude, en relation avec l'Investigateur si besoin, qui prenne en compte toutes les considérations précitées et qui respecte les BPC.
- 4.2.7** Signer, le protocole de l'étude comme un engagement à conduire l'étude clinique en respectant ce protocole de l'étude. Tout amendement au protocole de l'étude doit comporter l'accord signé du Promoteur et de l'Investigateur.
- 4.2.8** S'assurer, pour les études multicentriques, que :
 - 4.2.8.1** Tous les Investigateurs conduisent l'étude en stricte conformité avec le

protocole de l'étude approuvé par le Promoteur et autorisé par les autorités réglementaires.

4.2.8.2 Le système de saisie des données est conçu pour saisir les données demandées sur tous les sites d'une étude multicentrique de manière uniforme. Le cas échéant, les Investigateurs qui recueilleront des données supplémentaires demandées par le Promoteur disposeront de systèmes de saisie des données supplémentaires conçus spécifiquement pour saisir ces données.

4.2.8.3 Tous les Investigateurs reçoivent des instructions uniformes sur le respect du protocole, sur le respect d'un ensemble uniforme de critères pour l'évaluation des résultats cliniques et de laboratoire, et sur la saisie des données.

4.2.8.4 La communication entre les Investigateurs est facilitée.

4.2.8.5 Lorsqu'un même protocole est appliqué sur plusieurs sites pour un même projet de développement, sauf justification dûment argumentée, une seule étude multicentrique est menée.

4.2.9 Informer l'Investigateur des données chimiques, pharmaceutiques, toxicologiques, d'innocuité, d'efficacité concernant le médicament investigué ou de toute autre information pertinente pour la conduite de l'étude (cf. article R5141-6 du CSP). Le Promoteur doit aussi informer l'Investigateur de toute information pertinente devenant disponible pendant la durée de l'étude et, quand nécessaire, s'assurer que les autorités réglementaires ont aussi été averties.

4.2.10 Rapporter tous les événements indésirables conformément aux exigences réglementaires applicables.

Si le médicament investigué ou le produit de contrôle sont des médicaments commerciaux, la gestion des événements indésirables doit permettre le respect des articles de la section « 5 Pharmacovigilance » du règlement 2019/6 et celui des bonnes pratiques européennes de pharmacovigilance (règlement d'exécution 2021/1281). Si le médicament investigué n'est pas un produit commercial, l'ensemble des événements indésirables observés devra faire l'objet d'une description et d'une analyse dans le rapport d'étude. En tout état de cause, tous les signalements d'événements indésirables doivent être transmis rapidement par l'investigateur au Promoteur conformément au délai fixé dans le protocole (cf. 3.2.17).

4.2.11 S'assurer du devenir de tous les animaux de l'étude et de toutes les denrées consommables qui en sont issues conformément aux exigences réglementaires applicables. Le respect de l'article R. 234-4 du code rural et de la pêche maritime doit être assuré et documenté.

4.2.12 S'assurer que les médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle ont été préparés, étiquetés et expédiés conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

Dans la mesure du possible, les médicaments de l'étude sont préparés dans le respect des BPF Vétérinaires. Lorsque les conditions BPF ne peuvent être respectées, y compris pour les médicaments de thérapie innovante, une justification devra être fournie avec le dossier de demande d'autorisation, accompagnée des éléments démontrant que la qualité du médicament, les risques pour l'environnement, l'animal, l'utilisateur ou le consommateur sont maîtrisés.

4.2.13 Préparer et conserver les registres des expéditions des médicaments vétérinaires

investigués et produits de contrôle. Lorsque l'étude est terminée ou arrêtée s'assurer du devenir de tous les médicaments vétérinaires investigués et de contrôle et de tout aliment pour animaux contenant le médicament vétérinaire investigué et de contrôle.

- 4.2.14** Maintenir toute la documentation de l'étude à l'abri de la détérioration, destruction, falsification ou vandalisme, a minima pendant le temps nécessaire pour répondre aux exigences réglementaires applicables dans les pays où l'étude a été soumise, comme support de l'enregistrement du médicament vétérinaire investigué. Lorsque le dossier est soumis en France, la documentation doit être conservée dans ces mêmes conditions pendant au moins 15 ans après la fin de l'étude.
- 4.2.15** A partir du moment où au moins un animal est traité avec un médicament vétérinaire investigué, rédiger un rapport d'étude, que l'étude ait été terminée comme prévu ou non.
- 4.2.16** S'assurer de la qualité et de l'intégrité des données issues des études cliniques en mettant en place des procédures d'audit qualité qui soient en accord avec les principes acceptés de l'assurance qualité.
- 4.2.17** Respecter les exigences législatives et réglementaires en vigueur pour le traitement respectueux des animaux.

4.3 DÉLÉGATION À UNE CRO

- 4.3.1** Un Promoteur peut déléguer tout ou partie de ses tâches, responsabilités et fonctions à une CRO dans le cadre d'une étude, mais la responsabilité ultime de la qualité et de l'intégrité des données de l'étude revient toujours au Promoteur.
- 4.3.2** Toute tâche ou fonction liée à l'étude qui est déléguée à une CRO doit être spécifiée par écrit. Le Promoteur doit notifier à la CRO quelles sont ses responsabilités, en accord avec les exigences réglementaires en vigueur.
- 4.3.3** Toute tâche, responsabilité ou fonction en rapport avec l'étude qui n'est pas spécifiquement déléguée à une CRO reste celle du Promoteur.
- 4.3.4** Toute référence à un Promoteur dans les présentes BPC s'applique aussi à une CRO dans la mesure où cette CRO a assumé les tâches, responsabilités et fonctions de Promoteur dans l'étude.

5 Le Moniteur

5.1 GENERALITES

Une personne physique nommée par le Promoteur pour être responsable du monitoring vis à vis du Promoteur et pour l'informer de l'avancement de l'étude, vérifier les données et confirmer que l'étude clinique est conduite, enregistrée et rapportée en conformité avec les BPC vétérinaires et les exigences législatives et réglementaires applicables. Le Moniteur doit avoir une formation et une expertise scientifiques pour pouvoir superviser efficacement une étude donnée. Le Moniteur doit être formé aux **BPC**, aux techniques de contrôle qualité et aux procédures de vérification des données. Le Moniteur doit comprendre toutes les exigences du protocole et être capable de déterminer si l'étude a été réalisée en respect du protocole et des procédures qui s'y rapportent. Une personne ne doit pas servir à la fois de Moniteur et d'Investigateur pour une même étude. Le Moniteur est le principal lien de communication entre le Promoteur et l'Investigateur.

5.2 RESPONSABILITÉS. Le moniteur doit :

- 5.2.1** Assister le Promoteur pour la sélection de l'Investigateur si cela lui est demandé.
- 5.2.2** Rester à la disposition de l'Investigateur pour entretien sur place, par téléphone ou par d'autres moyens.
- 5.2.3** Déterminer si l'Investigateur et son personnel disposent de suffisamment de temps à consacrer à l'étude. Déterminer si les sites d'étude ont l'espace, les installations, les équipements et le personnel nécessaires et que le nombre approprié d'animaux sera obtenu pendant la durée de l'étude.
- 5.2.4** Confirmer que le personnel de l'étude a été suffisamment informé des détails de l'étude.
- 5.2.5** S'assurer que l'Investigateur accepte la responsabilité de la conduite de l'étude et, de ce fait, comprend le statut expérimental du médicament vétérinaire en évaluation; la nature et les détails du protocole de l'étude; les exigences législatives et réglementaires applicables au traitement respectueux des animaux; les conditions relatives à l'autorisation d'usage des denrées issues des animaux traités avec le médicament vétérinaire investigué ou avec le produit de contrôle, et toute autre restriction applicable au devenir ou à l'utilisation ultérieure des animaux de l'étude.
- 5.2.6** Travailleur en conformité avec les exigences du Promoteur, visiter l'Investigateur à une fréquence suffisante avant, pendant et après l'étude pour contrôler son adhésion au protocole de l'étude, aux BPC et aux exigences législatives et réglementaires en vigueur.
- 5.2.7** Ne biaiser, en aucune manière, le processus de recueil des données ou les résultats de l'étude.
- 5.2.8** S'assurer que le consentement éclairé des propriétaires ou de leurs représentants est obtenu et enregistré avant que leurs animaux ne participent à l'étude.

- 5.2.9** S'assurer que toutes les données sont exactes, complètes, lisibles, enregistrées de manière contemporaine et conservées dans des conditions de sécurité satisfaisantes.
- 5.2.10** S'assurer que toutes les explications pour toute information illisible, manquante ou corrigée sont fournies. Le moniteur s'assure que les corrections, ajouts ou suppressions sont effectués, datés, expliqués et paraphés par l'investigateur ou un membre de son équipe autorisé. Une attention particulière sera portée aux modalités de gestion des données manquantes.
- 5.2.11** Vérifier que le stockage, la délivrance des médicaments vétérinaires investigués et de contrôle ainsi que la documentation relative à leur fourniture sont sûrs et appropriés, et s'assurer que tous les produits inutilisés sont retournés par l'Investigateur au Promoteur ou, à l'issue d'une réconciliation détaillée par ses soins, convenablement détruits conformément au protocole.
- 5.2.12** Examiner les données brutes et la documentation de l'étude nécessaires pour déterminer si le protocole de l'étude est suivi, et si les données gérées ou conservées par l'Investigateur sont exactes et complètes.
- 5.2.13** Documenter par un compte-rendu écrit tous les contacts: tous les appels téléphoniques, visites, lettres et autres contacts avec l'Investigateur, les représentants du Promoteur, les représentants des autorités réglementaires concernées, et les autres personnes (ex : personnel d'une CRO) concernant la conception, réalisation, documentation ou le rapport de l'étude. Chaque compte-rendu de contact doit comprendre : la date et l'heure du contact, la nature du contact, le nom et la fonction des personnes impliquées, un résumé du motif du contact et le sujet discuté avec assez de détails pour décrire la base de toute action ou décision qui puisse être prise par l'investigateur et/ou par le Promoteur à la suite de ce contact. Le compte-rendu doit être signé par toutes les parties participantes au contact dans un délai raisonnable pour éviter les biais de mémorisation. Le cas échéant, le moniteur s'assure que l'investigateur conserve une copie de ces comptes-rendus.
- 5.2.14** Confirmer le respect des principes des BPC par l'Investigateur en fournissant une attestation signée et datée résumant également les contacts, les visites faites et les activités exercées pendant la réalisation de l'étude. Cette attestation doit être remise au Promoteur à la fin de l'étude, tout comme l'ensemble des comptes-rendus des contacts.

6 Le Protocole de L'Etude

6.1 GENERALITES

- 6.1.1** Un protocole d'étude est un document qui précise les objectifs de l'étude et définit les conditions de réalisation et de gestion de l'étude.
- 6.1.2** Une étude bien conçue repose essentiellement sur un protocole sérieusement réfléchi, bien structuré et compréhensible qui doit être complété et approuvé par le Promoteur et par l'Investigateur avant le début de l'étude.
- 6.1.3** Un protocole d'étude détaillé qui est facilement compris par l'Investigateur menant l'étude, et par l'autorité réglementaire qui sera amenée à examiner le protocole et les résultats de l'étude, peut faciliter la procédure d'enregistrement du médicament vétérinaire objet de l'étude.

6.2 EXAMEN DU PROTOCOLE DE L'ETUDE

L'examen du protocole de l'étude par l'autorité réglementaire concernée (en France, l'Anses-ANMV) avant le démarrage de l'étude clinique est encouragé, particulièrement quand il existe une incertitude à propos du schéma expérimental proposé ou s'il existe des opinions différentes sur les diverses options choisies pour conduire l'étude. Toutefois, l'examen du protocole de l'étude par l'autorité réglementaire n'oblige pas l'autorité à accepter les données recueillies à partir d'une étude réalisée d'après un tel protocole. Cependant, il est attendu qu'à la fois le Promoteur et l'autorité réglementaire puissent tirer bénéfice d'un tel examen, en termes de compréhension mutuelle des exigences réglementaires et de pertinence des objectifs du protocole de l'étude. En tout état de cause, le protocole de l'étude fait partie des documents qui doivent être transmis à l'Anses-ANMV en vue de l'autorisation de l'essai clinique.

CHECK-LIST DU PROTOCOLE DE L'ETUDE

Le protocole de l'étude doit contenir, dans la mesure du possible, les informations fournies dans la liste ci-dessous. La liste fournie n'est pas exhaustive et tous les points ne sont pas applicables à tous les protocoles d'étude.

6.3.1 Titre de l'étude

Le titre complet de l'étude et le titre abrégé, le cas échéant, sont précisés.

6.3.2 N° d'identification unique de l'étude

Un numéro d'identification unique consiste en un numéro de protocole, le statut du protocole d'étude (projet, final, amendé), la date et le numéro de la version du protocole d'étude, tous ces éléments devant être clairement cités sur la page de titre.

6.3.3 Contacts d'étude

Les contacts de l'étude comprennent les Investigateurs, le Promoteur, ses représentants le cas échéant, et tous les autres participants responsables des points principaux de l'étude (incluant les moniteurs, les CRO...). Il faut lister pour chaque contact, le nom, le titre, les qualifications, l'expérience professionnelle, l'adresse postale, le N° de téléphone et autres moyens de communication (par exemple courriel).

6.3.4 Identité des sites de l'étude (s'ils sont connus au moment de la préparation du protocole)

Les coordonnées des sites de l'étude associés à chaque investigateur sont précisées.

6.3.5 Objectif(s) de l'étude

L'objectif principal de l'étude doit être précisément défini et doit être évaluable sur la base des critères de jugements principaux définis. Le cas échéant, des objectifs secondaires peuvent également être proposés. Il est précisé si l'étude est conduite en conformité avec les BPC.

6.3.6 Justification scientifique

Décrire toute information pertinente pour la compréhension de l'objectif de l'étude (données pré-cliniques ou cliniques publiées ou disponibles) qui justifient la réalisation de l'étude.

6.3.7 Programme des opérations

La chronologie et la durée des moments clés de la phase animale de l'étude comprenant : la date prévue de démarrage de la phase animale, la période pendant laquelle le médicament vétérinaire investigué et le produit de contrôle sont administrés, la période d'observation après administration, le temps d'attente (si applicable) et la date de fin d'étude quand elle est connue.

6.3.8 Schéma expérimental / ce qu'il décrit

6.3.8.1 Le schéma général de l'étude, par exemple une étude d'efficacité et/ou de tolérance, comparative versus placebo ou une étude randomisée avec un contrôle positif conduite en aveugle.

6.3.8.2 Le traitement détaillé, s'il y a lieu, devant être appliqué au groupe contrôle ou pendant la période contrôle si des animaux sont leurs propres témoins.

6.3.8.3 La méthode de randomisation, incluant les procédures à suivre et les actions pratiques à suivre pour assigner les animaux aux groupes de traitement et les groupes de traitement aux unités expérimentales.

6.3.8.4 L'unité expérimentale, en justifiant son choix.

6.3.8.5 Le degré et les méthodes de mise en aveugle, et les autres techniques visant à réduire les biais qui seront utilisées, et préciser les procédures de levée de l'aveugle ainsi que les personnes qui y seront autorisées.

6.3.9 Sélection et identification des animaux

Spécification de l'origine, du nombre, de l'identité et du type d'animaux utilisés dans l'étude, tels que l'espèce, l'âge, le genre, la race, le poids, le statut physiologique et les facteurs de pronostic.

6.3.10 Critères d'inclusion/exclusion et de retrait après inclusion

Spécifier les critères objectifs d'exclusion, d'inclusion et de retrait suite à inclusion dans l'étude.

6.3.11 Gestion et hébergement des animaux

Cela décrit

- 6.3.11.1** La situation des animaux (cages, chenils, pâture, etc.)
- 6.3.11.2** L'espace par animal (en comparaison avec les pratiques normales d'élevage)
- 6.3.11.3** La régulation thermique (chauffage, réfrigération), la ventilation des locaux et le cas échéant, si cela présente un impact pour l'étude, les autres paramètres environnementaux importants pour les animaux (ex : hygrométrie, régime d'éclairage...).
- 6.3.11.4** Les traitements vétérinaires concomitants autorisés et interdits.
- 6.3.11.5** L'alimentation (y compris la gestion des pâturages, la préparation et le stockage des aliments) et l'abreuvement (incluant l'apport, la disponibilité et la qualité) et leur présentation aux animaux.

6.3.12 Les aliments

Les sources faisant autorité peuvent servir de guide pour la détermination des besoins nutritionnels des animaux de l'étude et de la préparation des aliments. La documentation relative à la ration utilisée pour l'étude sera suffisante pour démontrer que les besoins nutritionnels des animaux sont satisfaits de façon à ne pas compromettre les objectifs de l'étude et à garantir que le bien-être animal est respecté. Lorsque le statut nutritionnel peut être crucial pour les mesures à recueillir dans l'étude, un registre détaillé des caractéristiques de l'alimentation sera tenu. Selon les circonstances :

- 6.3.12.1** Déterminer les besoins nutritionnels des animaux de l'étude et préparer des aliments répondant à ces besoins.
- 6.3.12.2** Fournir la composition quantitative (ex : matières premières, vitamines, minéraux, additifs autorisés) et la valeur nutritive calculée de tous les aliments utilisés dans l'étude.
- 6.3.12.3** Décrire les procédures utilisées pour l'échantillonnage des aliments utilisés dans l'étude et les analyses faites à partir de ces prélèvements.
- 6.3.12.4** Prévoir et respecter des critères objectifs de détermination, après analyses, de la conformité des aliments utilisés dans l'étude, vis-à-vis des besoins nutritionnels prédéterminés et calculés.
- 6.3.12.5** Fournir un plan d'alimentation
- 6.3.12.6** Enregistrer les quantités d'aliments distribuées et les refus.

6.3.13 Médicaments Vétérinaires investigués et produits de contrôle

- 6.3.13.1** Identifier clairement et précisément le médicament vétérinaire investigué

pour permettre une détermination sans ambiguïté de sa formulation spécifique (ex : nom ; présentation ; N° de lot ; date de péremption...). Les modalités de préparation (le cas échéant), le conditionnement et le stockage de ces produits doivent être précisés.

- 6.3.13.2** Si le médicament vétérinaire investigué est administré dans l'eau de boisson ou dans l'aliment, décrire les procédures pour déterminer sa concentration dans l'eau ou dans l'aliment, en incluant les méthodes de prélèvement et d'analyse (en précisant le nom du laboratoire, la méthode analytique, le nombre de réplications d'analyses, les limites d'interprétation, les variations analytiques admises). Développer et suivre des critères objectifs pour déterminer si la concentration du médicament vétérinaire investigué dans l'aliment ou l'eau de boisson est conforme.
- 6.3.13.3** Identifier les produits de contrôle par nom générique ou commercial, présentation, formulation ; concentration ; N° de lot ; date de péremption. Entreposer et utiliser ces produits conformément aux recommandations de la notice d'emploi.

6.3.14 Traitements

Pour les médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle :

- 6.3.14.1** Justifier la dose à utiliser.
- 6.3.14.2** Décrire le schéma posologique (voie, site d'injection, dose, fréquence et durée d'administration) à suivre pour l'administration des produits.
- 6.3.14.3** Spécifier les critères objectifs pour l'utilisation potentielle d'un traitement vétérinaire concomitant.
- 6.3.14.4** Décrire les méthodes et précautions à prendre pour assurer la sécurité des personnels de l'étude devant manipuler ces produits avant et pendant l'administration.
- 6.3.14.5** Décrire les mesures garantissant l'administration de ces produits en conformité avec le protocole de l'étude ou avec leur étiquetage. Le cas échéant, décrire également les mesures garantissant que la préparation du médicament est conforme au protocole.

6.3.15 Devenir des animaux de l'étude, des produits issus des animaux de l'étude, et des médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle

- 6.3.15.1** Décrire le devenir des animaux de l'étude.
- 6.3.15.2** Décrire l'attention à porter aux animaux retirés de l'étude en respect des critères préétablis.
- 6.3.15.3** Préciser le cas échéant les temps d'attente à appliquer pour les denrées issues des animaux de l'étude pour respecter le cadre de l'autorisation d'étude délivrée par l'autorité réglementaire compétente. Pour tout animal exclu de l'étude après administration d'un médicament vétérinaire investigué ou d'un produit de contrôle, le respect du temps d'attente est

assuré et documenté.

- 6.3.15.4** Décrire le devenir des médicaments vétérinaires de l'étude et des produits de contrôle.

6.3.16 Evaluation de l'efficacité

- 6.3.16.1** Définir les effets recherchés et le(s) résultat(s) clinique(s) à atteindre pour pouvoir prétendre à une efficacité.
- 6.3.16.2** Décrire comment ces effets et résultats peuvent être mesurés et enregistrés.
- 6.3.16.3** Spécifier le calendrier et la fréquence des observations de l'étude.
- 6.3.16.4** Décrire les analyses spécifiques et/ou tests à effectuer en précisant les échéances de prélèvement et les intervalles entre le prélèvement, la conservation des échantillons prélevés et leur analyse.
- 6.3.16.5** Choisir et définir tout système de notation et de mesure nécessaire à la mesure objective des réponses ciblées sur les animaux de l'étude et évaluer la réponse clinique.
- 6.3.16.6** Définir les méthodes de traitement informatique et de calcul de l'effet du médicament vétérinaire à étudier.

6.3.17 Statistiques/Biométrie

Décrire en détail les méthodes statistiques prévues pour évaluer l'efficacité du médicament vétérinaire à étudier, en incluant l'hypothèse à vérifier, les paramètres à estimer, le niveau de signification, l'unité expérimentale et le modèle statistique à utiliser. La taille de l'échantillon prévue devra être justifiée en ce qui concerne la population animale cible, la puissance de l'étude et les considérations cliniques pertinentes. Le cas échéant, il sera tenu compte de la ligne directrice « statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals) », qui complète la ligne directrice VICH GL 9 sur ce sujet.

6.3.18 Gestion des documents de l'étude

Préciser les procédures pour l'enregistrement, le traitement, la gestion et la conservation des données brutes et des autres documents de l'étude exigés par les autorités réglementaires compétentes. Ces documents servent 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 l'étude et l'intégrité des données recueillies, aux dispositions des BPC ainsi qu'aux textes législatifs et réglementaires en vigueur.

6.3.19 Evénements indésirables

Décrire les procédures pour :

- 6.3.19.1** Observer les animaux de l'étude à une fréquence suffisante pour détecter les événements indésirables.
- 6.3.19.2** Prendre les mesures appropriées en réponse à l'observation d'événements indésirables. Ces actions peuvent comprendre, entre autres la levée de

l'aveugle pour permettre de donner le traitement médical approprié.

6.3.19.3 Enregistrer les événements indésirables dans la documentation de l'étude.

6.3.19.4 Rapporter les événements indésirables au Promoteur.

6.3.20 Annexes à joindre au protocole

6.3.20.1 Lister toute procédure opératoire standard spécifique à l'étude qui s'applique à la conduite, au monitoring et à l'établissement du rapport de l'étude.

6.3.20.2 Joindre une copie de tous les formulaires d'enregistrement des données et des événements à utiliser pendant l'étude.

6.3.20.3 Joindre toute documentation supplémentaire d'intérêt, par exemple les informations fournies aux propriétaires des animaux, les instructions destinées au personnel de l'étude.

6.3.21 Modifications du protocole de l'étude

Les instructions concernant la préparation des amendements et la notification des déviations au protocole de l'étude doivent être fournies.

6.3.22 Références

Fournir les références de la bibliographie citée dans le protocole.

7 Rapport Final de L'Etude

7.1 GENERALITES

- 7.1.1** Le rapport final de l'étude est une description complète et détaillée de l'étude qui est rédigée après que l'étude soit terminée (y compris interrompue). Il comprend une description des matériels et méthodes, une présentation et une évaluation des résultats, analyses statistiques et une évaluation critique clinique, statistique et scientifique. Le rapport doit suivre le format du protocole de l'étude.
- 7.1.2** Le Promoteur est tenu responsable de la fourniture d'un rapport final d'étude pour toute étude dans laquelle un animal a été traité avec un médicament à étudier, que l'étude ait été terminée comme prévu ou non.

7.2 AUTEUR DU RAPPORT

- 7.2.1** La préparation de ce rapport peut s'effectuer comme suit :
- 7.2.1.1** Le rapport peut être préparé par le Promoteur.
- 7.2.1.2** Le rapport peut être préparé par l'Investigateur pour le Promoteur ; ou
- 7.2.1.3** Le Promoteur et l'Investigateur peuvent préparer le rapport ensemble.
- 7.2.2** Toutes les personnes impliquées dans la préparation du rapport sont considérées comme auteurs.
- 7.2.3** Quand un Investigateur renonce à son statut d'auteur du rapport final d'étude, l'Investigateur doit fournir aux auteurs :
- 7.3.2.1** Toute la documentation nécessaire spécifique du site sur lequel il a réalisé l'étude, et
- 7.3.2.2** Un document signé et daté, à joindre au rapport final de l'étude, qui décrit précisément la documentation de l'étude fournie aux auteurs et qui atteste de l'exactitude et de l'état complet des documents fournis.
- 7.2.4** Les auteurs du rapport final de l'étude doivent signer et dater le rapport. Les auteurs du rapport final de l'étude doivent être informés que les autorités réglementaires considèrent ces signatures comme l'affirmation que :
- Toutes les données ont été recueillies en conformité avec le protocole de l'étude, les SOPs appropriées, les BPC et les exigences législatives et réglementaires appropriées (notamment en matière de bien-être animal, de santé publique et de respect du temps d'attente),
 - Toutes les déclarations sont des présentations exactes et complètes des activités de l'étude,
 - Les résultats sont entièrement étayés par la documentation de l'étude.
- En conséquence, les auteurs peuvent désirer inclure dans le rapport une brève déclaration décrivant leur contribution au rapport.

7.3 CONTENU DU RAPPORT FINAL DE L'ETUDE

Le rapport final de l'étude doit contenir toutes les informations pertinentes de la liste qui suit. Cette liste n'est pas exhaustive, de même tous les points qui y sont cités ne sont pas forcément applicables à tous les rapports d'études. La section « Protocole de l'étude » doit être consultée pour toute explication sur les points de cette liste.

7.3.1 Titre et N° d'identification de l'étude.

7.3.2 Objectifs de l'étude

7.3.3 Titres, noms, qualifications et rôles des personnes impliquées dans la réalisation des points clés de l'étude

7.3.4 Identité des sites où a été conduite l'étude

7.3.5 Principales dates de l'étude

7.3.6 Matériels et méthodes

7.3.6.1 Schéma expérimental

7.3.6.2 Sélection et identification des animaux

7.3.6.2.1 Tous les détails sur les animaux de chaque groupe, incluant, sans y être limités : nombre, race, âge, genre, statut physiologique.

7.3.6.2.2 Les commémoratifs des animaux, si disponibles et appropriés, en rapport avec la maladie étudiée, spécialement dans le cas de problèmes pathologiques spécifiques associés avec un groupe d'animaux.

7.3.6.2.3 Si approprié, le diagnostic de la maladie traitée ou prévenue, incluant une description des signes cliniques ou d'autres méthodes de diagnostic en accord avec les critères conventionnels.

7.3.6.2.4 Les critères détaillés d'inclusion et d'exclusion appliqués pour la sélection des animaux.

7.3.6.2.5 Toutes les informations concernant tout animal retiré de l'étude après y avoir été inclus.

7.3.6.3 Conduite d'élevage et logement des animaux

7.3.6.3.1 Détails sur la conduite d'élevage, les conditions environnementales et le logement des animaux.

7.3.6.3.2 Composition de l'aliment, nature et quantité de tout additif utilisé dans l'aliment.

7.3.6.3.3 Détails sur tout traitement concomitant administré pendant l'étude, avant, pendant ou après le traitement avec les médicaments vétérinaires à

investiguer et produits de contrôle et informations sur toute interaction observée.

7.3.6.4 Devenir des animaux

Résumé du devenir des animaux et des denrées consommables qui en sont issues.

7.3.6.5 Traitements

7.3.6.5.1 Caractérisation de la formulation du médicament investigué utilisé dans l'étude, comprenant notamment la concentration, la pureté, la composition, la quantité et le numéro du lot.

7.3.6.5.2 La posologie du médicament vétérinaire investigué, la méthode, la voie et la fréquence d'administration et, le cas échéant, les précautions prises pendant l'administration.

7.3.6.5.3 Détails sur le produit de contrôle utilisé, et justification du choix.

7.3.6.5.4 Les durées des périodes de traitement et d'observation.

7.3.6.5.5 Une synthèse de l'utilisation et du devenir de tous les médicaments vétérinaires investigués et produits de contrôle expédiés ou fournis à l'Investigateur.

7.3.6.6 Les procédures de l'étude

Description complète des méthodes utilisées, incluant, si besoin, les méthodes analytiques utilisées pour déterminer la concentration du médicament vétérinaire investigué dans l'aliment, l'eau de boisson, les liquides et les tissus organiques.

7.3.6.7 Les méthodes statistiques

Description des transformations, calculs ou opérations effectués sur les données brutes et de toute méthode statistique employée pour l'analyse des données brutes. Si les méthodes statistiques utilisées diffèrent de celles du protocole de l'étude, la raison devra en être donnée et leur description détaillée devra être fournie dans un amendement au protocole et justifiée.

7.3.7 Résultats et évaluation

Description complète des résultats de l'étude, qu'ils soient favorables ou défavorables, incluant les tableaux de toutes les données enregistrées pendant l'étude.

7.3.8 Conclusions basées sur chaque cas individuel ou groupe de traitement, selon le cas

La conclusion doit présenter les résultats au regard des objectifs initiaux fixés.

7.3.9 Points administratifs et de conformité

7.3.9.1 Description des procédures utilisées pour la collecte, l'enregistrement, le traitement, la gestion et la conservation des données brutes et de tous les autres documents de l'étude.

- 7.3.9.2** Description de toute déviation au protocole et/ou amendement et évaluation de leur impact sur l'étude.
- 7.3.9.3** Description des circonstances pouvant avoir affecté la qualité et l'intégrité des données, en spécifiant le moment et la durée de leur apparition.
- 7.3.9.4** Informations sur tout événement indésirable intervenu pendant l'étude et mesures prises en conséquence. Pour toutes les études pendant lesquelles aucun événement indésirable n'a été observé ou enregistré, ceci devra être précisé dans le rapport final de l'étude.
- 7.3.9.5** Localisation de toute la documentation de l'étude.

7.3.10 Informations complémentaires

Les informations complémentaires suivantes peuvent être incluses dans le corps du rapport ou en Annexe :

- 7.3.10.1** La dernière version du protocole de l'étude (protocole amendé) ou le protocole initial accompagné de tous ses amendements.
- 7.3.10.2** Les dates des visites de monitoring.
- 7.3.10.3** La certification des audits par la personne responsable, comprenant les dates des visites de sites, des audits et les dates de remise des rapports d'audit au Promoteur.
- 7.3.10.4** Rapports supplémentaires (analytiques, statistiques, etc.).
- 7.3.10.5** Copies de la documentation de l'étude étayant les conclusions de l'étude.

7.4 AMENDEMENTS AU RAPPORT

Tout rajout, retrait ou correction au rapport final de l'étude doit être fait sous la forme d'un amendement par les auteurs. L'amendement doit clairement identifier qu'une partie du rapport est ajoutée, retirée ou corrigée ainsi que les motifs de ce changement et doit être signé et daté par les auteurs. Les erreurs minimes (erreurs de frappe) découvertes après la finalisation du rapport peuvent être indiquées directement sur le rapport final de l'étude quand elles sont accompagnées de la signature ou des initiales de l'auteur, de la date et du motif du changement.

8 Documentation de l'étude

8.1 GENERALITES

- 8.1.1** La documentation de l'étude comporte les enregistrements qui, individuellement et collectivement, permettent une évaluation de la conduite de l'étude et de la qualité des données générées. La compilation en temps réel de la documentation de l'étude, ou de copies certifiées, directement sur le site de l'Investigateur et du Promoteur, peut contribuer à la bonne gestion d'une étude par l'Investigateur et le Promoteur.
- 8.1.2** Toute la documentation de l'étude doit être archivée pendant la durée requise par les autorités compétentes, soit, en France, 15 ans après la fin de l'étude. Tout ou partie de la documentation de l'étude décrite dans les présentes BPC doit être disponible pour le monitoring au nom du Promoteur. Le contenu de la documentation d'une étude et les modalités d'archivage font l'objet d'une procédure spécifique. La documentation de l'étude doit être auditee selon les procédures d'audit qualité du Promoteur, se conformant aux principes reconnus et acceptés d'assurance qualité. Lorsqu'un audit qualité est réalisé, l'auditeur doit préparer, pour le Promoteur, un rapport détaillant la procédure d'audit et certifiant que l'audit a été mené.
- 8.1.3** Tout ou partie de la documentation de l'étude décrite dans les présentes BPC peut être inspectée, auditee et copiée par les autorités réglementaires appropriées, comme partie du processus de confirmation de la validité de l'étude et de l'intégrité des données recueillies.

8.2 CATEGORIES DE DOCUMENTATION DE L'ETUDE

La documentation de l'étude comprend (liste non exhaustive) :

8.2.1 Protocole de l'étude

Cette documentation inclut le protocole original de l'étude, tous les amendements au protocole et l'enregistrement de toutes les déviations au protocole.

8.2.2 Données brutes

Les données brutes de l'étude comprennent en général plusieurs catégories de données. Les catégories présentées ci-dessous et les exemples donnés pour chaque catégorie n'ont pas la prétention d'être exhaustifs.

- 8.2.2.1** Enregistrements concernant les animaux. Toutes les données pertinentes ayant trait aux animaux de l'étude, telles que : certificats d'achat, documentation sur l'inclusion, l'exclusion et le retrait suite à inclusion d'animaux, consentement éclairé du propriétaire, attribution des traitements, toutes les observations enregistrées, (comprenant les résultats d'analyse des prélèvements biologiques), fiches de saisie des données, événement indésirables, observations de santé des animaux, composition et analyse nutritive des aliments et devenir final des animaux.

- 8.2.2.2** Enregistrements concernant les médicaments vétérinaires à investiguer et produits de contrôle. Tous les enregistrements pertinents de commande, réception, inventaire, analyse, utilisation ou administration (en précisant le rythme de traitement, c'est à dire la dose, quantité, voie et durée d'administration), le retour et/ou la destruction des tous les médicaments vétérinaires à étudier et produits de contrôle, y compris de tout aliment pour animaux contenant le médicament vétérinaire à étudier ou le produit de contrôle.
- 8.2.2.3** Enregistrement des contacts. Registres du Moniteur et de l'Investigateur de tous les contacts (visites, téléphone, courriers écrits et électroniques) relatifs à la conception, réalisation, documentation et compte rendus de l'étude.
- 8.2.2.4** Registre des installations et équipements. Le cas échéant, description du site d'étude (dessins ou photos), identification et spécifications des équipements, rapports d'étalonnage et de maintenance des équipements rapports sur les pannes et réparations des équipements, enregistrements météorologiques et observations environnementales.

8.2.3 Rapports

Les rapports consistent en :

- 8.2.3.1** Rapports d'innocuité. Rapports d'événements indésirables.
- 8.2.3.2** Rapport final de l'étude.
- 8.2.3.3** Autres rapports. Par ex : statistique, analytique et résultats de laboratoire.

8.2.4 Procédures Opératoires Standard et matériels de référence

Ceci inclut tous matériels de référence et procédures opératoires standards concernant les éléments clés de l'étude.

8.3 ENREGISTREMENT ET GESTION DE LA DOCUMENTATION DE L'ETUDE

- 8.3.1** Qu'elles soient enregistrées sur supports physiques ou électroniques, les données de l'étude doivent être attribuables, originales, exactes, contemporaines et lisibles. Attribuables signifie que les données brutes doivent être traçables par la signature (ou initiales) de la personne qui a observé et enregistré la donnée, et par la date au moment de la saisie. Si les données sont observées et enregistrées par plusieurs personnes, ceci doit se retrouver dans les saisies des données. Pour les systèmes de recueil automatique des données, les personnes responsables de la saisie directe doivent enregistrer leur nom et la date au moment de la saisie. Des données originales et exactes sont les premiers enregistrements des données. Contemporaines signifie que les données sont consignées au moment de leur observation. Lisibles signifie que les données brutes sont lisibles et enregistrées de façon durable, avec de l'encre pour les enregistrements écrits, ou par des moyens informatiques inaltérables.
- 8.3.2** Les données brutes doivent être maintenues d'une façon organisée, et le cas échéant, doivent être enregistrées sur un cahier relié ou sur des fiches préétablies et conçues spécialement pour enregistrer des observations particulières. Les enregistrements doivent être faits avec soin et comporter tous les points prévus par le protocole.

Lorsque des observations supplémentaires sont demandées, par exemple pour fournir des informations complémentaires sur des observations prévues ou des observations d'événements inattendus, de telles observations doivent aussi être enregistrées.

- 8.3.3** Les unités utilisées pour mesurer les observations doivent toujours être spécifiées et la transformation d'unités doit toujours être indiquée et documentée. Les valeurs des analyses de laboratoire doivent toujours être enregistrées sur une feuille d'enregistrement ou y être jointes. Quand elles sont disponibles, les valeurs usuelles de référence du laboratoire qui analyse les prélèvements doivent être jointes.
- 8.3.4** Si une partie de données brutes doit être copiée ou transcrise pour être lisible, une copie certifiée conforme de ces données doit être faite. Le motif de la copie ou de la transcription doit être expliqué sur un mémo daté, ou avec une annotation datée sur l'enregistrement transcrit et signé par la personne qui a fait la copie ou la transcription. Dans ce cas, les données brutes copiées, la copie ou la transcription des données brutes et le mémo doivent être conservés ensemble dans la documentation de l'étude.
- 8.3.5** Toute correction faite sur la partie manuscrite de la documentation de l'étude doit être faite en tirant un trait rectiligne sur la donnée originale. La donnée originale doit rester lisible. La correction doit être paraphée (initiales) et datée par la personne qui a fait la correction, au moment où la correction est faite, et doit décrire la raison de la modification.
- 8.3.6** De la même façon, si les données sont saisies directement sur ordinateur, c'est l'enregistrement électronique qui est considéré comme donnée brute. Le système informatique doit garantir que les méthodes de conservation des enregistrements sont au moins aussi fiables que celles obtenues avec des documents sur papier. Par exemple, chaque entrée, y compris toute modification, doit être faite sous couvert de la signature électronique de la personne qui entre la donnée, et toutes les modifications qui sont faites sur les données enregistrées sur un support électronique doivent être recensées et datées dans un journal d'audit (aussi appelé audit trail) pour protéger l'authenticité et l'intégrité des documents électroniques.

8.4 ARCHIVAGE DE LA DOCUMENTATION DE L'ETUDE

- 8.4.1** Toute la documentation de l'étude doit être archivée de façon à être protégée de la détérioration, de la destruction, de la falsification ou du vandalisme selon la nature des enregistrements. Le site d'archivage doit permettre une conservation ordonnée et une recherche facile des documents conservés. La documentation doit être indexée.
- 8.4.2** La localisation de la documentation de l'étude, et de toute copie certifiée conforme, doit être précisée dans le rapport final de l'étude.
- 8.4.3** Toute la documentation de l'étude doit être conservée pendant une durée appropriée pour satisfaire aux exigences de l'autorité réglementaire compétente à laquelle l'étude peut être, ou a été, soumise en appui à l'enregistrement du médicament vétérinaire investigué, soit 15 ans à compter de la fin de l'étude.