



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**BONNES PRATIQUES CLINIQUES APPLICABLES AUX ETUDES
CLINIQUES EN ALGÉRIE**

Version :

Date d'application :

1. Objet

La présente Guideline algérienne des Bonnes Pratiques Cliniques a pour objet de définir, de manière détaillée et opérationnelle, les principes, les exigences et les modalités pratiques applicables à la conception, à la conduite, au suivi, à l'évaluation et à la documentation des études cliniques impliquant la personne humaine sur le territoire national. Il s'inscrit dans une démarche de consolidation du cadre éthique, scientifique et réglementaire de la recherche clinique en Algérie, en vue de garantir un niveau élevé de protection des personnes, de renforcer la crédibilité scientifique des données produites et de promouvoir une recherche clinique robuste, transparente et conforme aux standards internationaux reconnus.

Cette guideline a également pour finalité d'harmoniser les pratiques des différents acteurs de la recherche clinique, qu'ils soient publics ou privés, nationaux ou internationaux, en leur fournissant un cadre de référence commun, clair et détaillé. Il vise à prévenir les pratiques hétérogènes, à réduire les risques de non-conformité réglementaire et à faciliter l'évaluation des études cliniques par les autorités compétentes.

2. Fondement juridique, statut et valeur du guideline

La présente guideline est élaborée en application des dispositions de la loi n°18-11 relative à la santé, qui consacre la protection de la personne humaine comme principe fondamental de toute activité de recherche biomédicale, ainsi que de l'ordonnance présidentielle n°20-02, qui assure la continuité et la cohérence de l'ordre juridique et réglementaire national. Il s'inscrit dans le prolongement de l'arrêté interministériel fixant les règles de bonnes pratiques cliniques et en constitue l'instrument d'interprétation et de mise en œuvre technique. La guideline ne se substitue pas aux textes législatifs et réglementaires en vigueur et ne crée pas de nouvelles obligations juridiques autonomes. Toutefois, elle possède une valeur de référence nationale opposable sur le plan technique et méthodologique. À ce titre, elle est utilisée par les acteurs des études cliniques notamment les promoteurs et les investigateurs pour justifier leur conformité aux exigences des bonnes pratiques cliniques ainsi que par l'autorité compétente du ministère de l'Industrie Pharmaceutique comme base d'évaluation lors des procédures d'autorisation, de contrôle, d'audit et d'inspection des études cliniques.

3. Champ d'application et périmètre des études concernées

Les dispositions de la présente guideline s'appliquent à l'ensemble des recherches cliniques impliquant la personne humaine, qu'il s'agisse d'études monocentriques ou multicentriques, interventionnelles ou observationnelles, menées exclusivement sur le territoire national ou dans le cadre de programmes de recherche internationaux. Elles concernent toutes les études, quels que soient leur phase de développement, leur objectif scientifique ou leur promoteur.

Sont notamment visées les recherches portant sur les médicaments à usage humain y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, les produits biologiques, les dispositifs

médicaux, les thérapies innovantes, ainsi que les études épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques, ou toute autre intervention susceptible d'avoir un impact sur la santé des participants.

La guideline s'adresse à l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche clinique, notamment les promoteurs, les investigateurs, les établissements de santé, les organismes de recherche sous contrat, les comités d'éthique, les autorités compétentes ainsi que toute personne participante, directement ou indirectement, à la conception, à la mise en œuvre, à la surveillance ou à l'évaluation des études cliniques.

4. Principes éthiques et scientifiques fondamentaux

Toute étude clinique doit être fondée sur des principes éthiques universellement reconnus, notamment ceux issus de la Déclaration d'Helsinki et sur des bases scientifiques solides et vérifiables. La dignité, les droits fondamentaux, la sécurité et le bien-être des personnes participant à une étude clinique doivent être respectés à toutes les étapes de la recherche. Aucun intérêt scientifique, économique ou institutionnel ne peut prévaloir sur la protection de la personne humaine.

Avant le démarrage de toute étude clinique, une évaluation rigoureuse et documentée du rapport bénéfice-risque doit être réalisée. Cette évaluation doit démontrer que les risques prévisibles sont raisonnablement proportionnés aux bénéfices attendus, tant pour les participants que pour l'avancement des connaissances médicales. Les études cliniques doivent être conçus de manière à minimiser les risques, à éviter toute exposition inutile et à garantir la validité scientifique des résultats.

5. Protection des personnes participant aux études cliniques

5.1 Introduction :

La version en vigueur de la Déclaration d'Helsinki constitue la référence éthique fondamentale applicable aux études cliniques. Elle doit être connue, comprise et respectée par toute personne impliquée dans la recherche impliquant la personne humaine.

La protection, la sécurité et le bien-être des personnes participant à une étude clinique relèvent en dernier ressort de la responsabilité de l'investigateur. Toutefois, l'intervention d'un comité d'éthique indépendant et l'obtention d'un consentement libre et éclairé constituent des garanties essentielles supplémentaires assurant la protection des participants.

5.2 Comités d'éthique

-Le promoteur et/ou l'investigateur doivent solliciter l'avis préalable d'un comité d'éthique sur l'adéquation du protocole (y compris ses annexes) à l'étude clinique, ainsi que sur les méthodes et les documents destinés à l'information des participants et au recueil du consentement éclairé.

-Le comité d'éthique doit être informé de toute modification du protocole et de tout événement indésirable grave ou inattendu survenant au cours de l'étude clinique susceptible d'affecter la sécurité des participants ou la conduite de l'étude. Son avis est requis lorsqu'une réévaluation des aspects éthiques s'avère nécessaires.

-Aucune étude clinique ne peut être initiée avant l'obtention d'un avis favorable écrit du comité d'éthique portant sur les procédures et la documentation soumises. Le promoteur et l'investigateur sont tenus de prendre en considération les recommandations formulées par le comité.

-Lors de l'examen d'un projet d'étude clinique, le comité d'éthique évalue notamment :

- a) La capacité de l'investigateur à conduire l'étude clinique, au regard de ses qualifications, de son expérience, de son équipe et des moyens logistiques disponibles ;
- b) L'adéquation du protocole aux objectifs scientifiques poursuivis, sa pertinence méthodologique et la justification du rapport bénéfice/risque, en veillant à limiter autant que possible l'exposition des participants aux risques ;
- c) La qualité, la clarté et l'exhaustivité des informations écrites destinées aux participants, à leurs proches, à leurs représentants légaux ou tuteurs, le cas échéant ;
- d) Les modalités de recrutement, d'information et de recueil du consentement, les documents soumis devant correspondre à leur version définitive ;
- e) Les dispositions relatives à l'indemnisation et/ou au traitement en cas de dommage ou de décès imputable à l'étude clinique, ainsi que l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile du promoteur et de l'investigateur ;
- f) Les modalités de rémunération ou d'indemnisation des investigateurs et des participants.
- g) Le comité d'éthique émet son avis par écrit, dans un délai raisonnable, en identifiant précisément l'étude clinique examinée, les documents évalués et la date de l'examen.

5.3 Consentement éclairé

-Les principes du consentement éclairé, tels que énoncés dans la Déclaration d'Helsinki dans sa version en vigueur, doivent être strictement respectés dans toute étude clinique.

-L'information des personnes susceptibles de participer à une étude clinique constitue une obligation fondamentale et indissociable du respect des bonnes pratiques cliniques ; elle doit être fournie de manière loyale, complète, compréhensible et adaptée au niveau de compréhension de la personne concernée, dans la mesure du possible à la fois oralement et par écrit.

-Cette information doit porter notamment sur les objectifs de l'étude, sa durée, les procédures prévues, les bénéfices attendus, les risques prévisibles, les alternatives thérapeutiques existantes, les modalités d'indemnisation et de prise en charge en cas de dommage ou

d'invalidité liés à la participation, ainsi que sur la possibilité pour les autorités compétentes ou des personnes dûment habilitées d'accéder aux données personnelles dans le cadre d'audits ou d'inspections, dans le strict respect de la confidentialité.

-Nul ne peut être contraint à participer à une étude clinique ; les participants, leurs proches, tuteurs ou représentants légaux doivent disposer d'un délai suffisant pour poser des questions et décider librement.

-Le consentement éclairé doit être obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude ; il doit être libre, sans contrainte ni pression, formalisé par un document écrit, daté et signé par la personne concernée. En cas d'impossibilité de signature, un témoin indépendant peut attester par écrit de l'assentiment.

-Le participant conserve le droit de refuser de participer ou de se retirer à tout moment, sans avoir à en justifier le motif et sans que cela n'entraîne de préjudice pour sa prise en charge médicale ultérieure.

-Lorsqu'une personne est dans l'incapacité de consentir personnellement (inconscience, altération des facultés mentales, handicap sévère), son inclusion ne peut être envisagée que si :

- a) Le comité d'éthique a donné son accord ;
- b) L'investigateur estime que la participation est dans son intérêt ;
- c) Un représentant légal dûment habilité a donné un consentement écrit, daté et signé.

Toute impossibilité d'obtenir un consentement écrit ou un assentiment attesté doit être dûment justifiée et documentée par l'investigateur.

-Dans le cas d'une étude clinique sans bénéfice direct pour la personne concernée, un consentement écrit et signé par celle-ci est obligatoire.

-Toute information nouvelle susceptible d'influencer la décision de poursuivre la participation à l'étude doit être communiquée sans délai aux participants.

Pour les études observationnelles de vraie vie, le consentement peut être remplacé par la notice d'information qui doit être signé par le patient, autorisant ainsi l'investigateur à récolter ses données de manière anonyme

6. Organisation institutionnelle et gouvernance des études cliniques

Le ministère de l'Industrie Pharmaceutique exerce la responsabilité générale de la régulation, de l'autorisation et de la supervision des études cliniques. Elle veille à ce que les études soient conduites conformément à la législation nationale et aux bonnes pratiques cliniques, et dispose du pouvoir de suspendre ou d'arrêter une étude en cas de risque pour la sécurité des participants ou de non-conformité majeure.

Les comités d'éthique, institués conformément aux dispositions réglementaires, jouent un rôle central dans la protection des personnes participant aux études cliniques. Ils interviennent de manière indépendante pour évaluer les protocoles, les documents d'information et de consentement, ainsi que les modalités de recrutement des participants. Leur avis favorable est une condition préalable au démarrage de toute étude clinique. Ils assurent également un suivi continu de l'étude et doivent être informés de toute modification substantielle du protocole ou de tout événement susceptible d'affecter la sécurité ou les droits des participants.

7. Conception, élaboration et validation du protocole

Le protocole constitue le document fondamental de toute étude clinique et doit être établi avant le début de l'étude. Il doit décrire de manière exhaustive la justification scientifique de l'étude, ses objectifs, sa méthodologie, les produits d'investigation, les critères d'inclusion et d'exclusion des participants, les procédures prévues pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité, ainsi que les méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des données.

Le protocole doit être rédigé de manière claire, précise et non ambiguë afin de permettre une conduite uniforme de l'étude et une interprétation fiable des résultats. Toute modification substantielle apportée au protocole après le début de l'étude doit être formalisée sous forme d'amendement, justifiée sur le plan scientifique et éthique, et soumise pour approbation au comité d'éthique et, le cas échéant, à l'autorité compétente avant sa mise en œuvre.

Modification d'une étude clinique

Toute modification apportée à une étude clinique doit être notifiée aux autorités compétentes, en particulier au ministère de l'Industrie Pharmaceutique et au comité d'éthique. Ces modifications se divisent en deux catégories : substantielles et non substantielles. Les modifications substantielles concernent toute modification impactant l'autorisation délivrée par le ministère de l'Industrie Pharmaceutique, notamment : un amendement du protocole de l'étude, une prolongation de sa durée, un changement dans la liste des investigateurs, une modification du nombre de patients à inclure....

En revanche, lorsqu'une modification affecte l'aspect éthique de l'étude, il est impératif d'obtenir un avis favorable du comité d'éthique avant sa mise en œuvre. Cela garantit que les modifications respectent les normes éthiques et la sécurité des participants.

8. Protection des populations vulnérables

L'inclusion de populations vulnérables dans une étude clinique requiert une attention particulière et des garanties renforcées. Ces populations comprennent notamment les mineurs, les personnes incapables de consentir, les personnes en situation de dépendance ou de vulnérabilité sociale, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes. Leur participation ne peut être envisagée que si l'étude répond à une nécessité scientifique spécifique et si les bénéfices attendus justifient les risques encourus.

Dans ces situations, le consentement du représentant légal est requis, et le consentement de la personne concernée doit être recherché chaque fois que cela est possible. Des mesures

supplémentaires de surveillance et de protection doivent être mises en place afin de garantir le respect de l'intérêt supérieur de la personne.

9. Responsabilité du promoteur et système de qualité

Le promoteur assume la responsabilité globale de l'étude clinique, depuis sa conception jusqu'à la publication des résultats. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité documenté et proportionné aux risques de l'étude, comprenant des procédures opératoires standard, des mécanismes de gestion des risques, des dispositifs de surveillance et des procédures de gestion des non-conformités.

En cas d'étude clinique multicentrique, le promoteur confie la réalisation de

L'étude à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur principal appelé investigateur coordonnateur.

Le promoteur est également responsable de la formation des personnes impliquées dans l'étude, de la mise à disposition des ressources nécessaires, de la gestion de la pharmacovigilance et de la déclaration des événements indésirables. Toute délégation de tâches à un organisme tiers (CRO agréée par les autorités compétentes) doit être formalisée par un contrat écrit précisant clairement les responsabilités respectives, sans que la responsabilité finale du promoteur ne soit transférée.

Le promoteur est tenu de souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile pour l'activité qu'il entre prend. La réalisation de tout étude clinique fait l'objet d'une convention financière passée entre le promoteur et l'investigateur.

10. Responsabilité de l'investigateur et conduite de l'étude

L'investigateur principal est responsable de la conduite pratique, scientifique et médicale de l'étude sur son site d'investigation.

Il doit notamment :

- a) Veiller à la protection des droits, à la sécurité, à la dignité et au bien-être des participants à la recherche ;
- b) Assurer le respect strict du protocole approuvé, des procédures en vigueur et de la réglementation nationale applicable ;
- c) Garantir la qualité, l'exactitude, l'exhaustivité et la traçabilité des données recueillies ;
- d) S'assurer que le consentement libre, éclairé et écrit des participants est obtenu préalablement à toute procédure spécifique à la recherche ;
- e) Détecter, documenter, évaluer et déclarer les événements indésirables et effets indésirables graves conformément aux exigences réglementaires et aux procédures du promoteur ;
- f) Conserver les documents essentiels de l'étude et en permettre l'accès au promoteur, aux auditeurs et aux autorités compétentes, dans le respect des règles de confidentialité et de protection des données personnelles.

L'investigateur principal peut déléguer certaines tâches à des membres qualifiés de son équipe. Toutefois :

- a) Il doit superviser toute personne ou toute entité à laquelle des fonctions ou responsabilités sont déléguées ;
- b) Il doit s'assurer que ces personnes disposent des qualifications, de la formation et de l'expérience appropriées ;
- c) Il doit veiller à ce qu'elles soient suffisamment informées du protocole, du produit d'investigation, des procédures applicables ainsi que de leurs rôles et responsabilités respectifs ;
- d) Les tâches déléguées doivent être formalisées et documentées (par exemple via un log de délégation signé).

L'investigateur principal demeure le garant de la conduite de l'étude sur son site et assume l'entière responsabilité des actes accomplis dans le cadre de l'étude, y compris ceux des membres de son équipe.

Un site d'investigation peut contenir un investigateur principal et plusieurs Co-investigateurs, qui recréeront une délégation des tâches de l'investigateur principal pour les missions qui leur sont confiées dans le cadre de chaque étude

11. Surveillance, monitoring et gestion des risques

La surveillance et le monitoring des études cliniques constituent des activités complémentaires, mais indispensables visant à garantir que les droits, la sécurité et le bien-être des participants sont protégés, que les données recueillies sont fiables, exactes et complètes, et que l'étude est conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires en vigueur. La surveillance doit être adaptée au niveau de risque et à la complexité de l'étude, et peut combiner des approches sur site, à distance et centralisées selon une stratégie fondée sur l'analyse des risques. Les écarts identifiés lors de ces activités doivent être documentés, analysés et corrigés dans des délais appropriés, et des actions préventives doivent être mises en place afin d'éviter leur récurrence. Le promoteur ou son délégué est responsable de la mise en œuvre du monitoring, en désignant un ou plusieurs moniteurs qualifiés, disposant d'une formation appropriée en bonnes pratiques cliniques et d'une connaissance suffisante du protocole, du produit d'investigation et des exigences réglementaires nationales, avec des responsabilités, une autorité et des modalités d'intervention clairement définies par écrit.

12. Gestion, intégrité et confidentialité des données

Les données cliniques doivent être recueillies, enregistrées et conservées de manière à garantir leur exactitude, leur complétude, leur traçabilité et leur intégrité. Les données sources doivent être disponibles et vérifiables. Les systèmes informatisés utilisés pour la gestion des données doivent être validés, sécurisés et dotés de pistes d'audit permettant de retracer toute modification.

La confidentialité des données personnelles des participants doit être strictement respectée, et l'accès aux informations identifiantes doit être limité aux personnes dûment autorisées, conformément à la législation en vigueur.

Les serveurs de stockage des données des études cliniques doivent avoir un back up décentralisé pour garantir la conservation de ces données

13. Sécurité, événements indésirables et pharmacovigilance

La sécurité des participants constitue une priorité permanente tout au long de l'étude clinique. Tout événement indésirable survenant chez un participant doit être évalué, documenté et suivi. Les événements indésirables graves ou inattendus doivent être déclarés sans délai au promoteur, aux comités d'éthique et aux autorités compétentes, conformément aux exigences réglementaires.

Lorsque la sécurité des participants est compromise, des mesures immédiates doivent être prises, pouvant aller jusqu'à la suspension ou à l'arrêt de l'étude, après information des instances concernées.

14. Assurance qualité, audits et inspections

Un système d'assurance qualité doit permettre de vérifier que l'étude est conduite conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires. Les audits, réalisés par le promoteur ou par des entités indépendantes, visent à évaluer la conformité des processus et l'intégrité des données. Les autorités sanitaires compétentes peuvent procéder à des inspections, annoncées ou inopinées, sur les sites d'étude ou auprès des promoteurs, afin de contrôler le respect des dispositions applicables.

15. Archivage et conservation des documents

Les documents essentiels relatifs à une étude clinique doivent être archivés de manière sécurisée, pendant une durée minimale conforme à la réglementation nationale, et de façon à garantir leur intégrité et leur accessibilité. Les archives doivent pouvoir être mises à disposition des autorités compétentes en cas de contrôle ou d'inspection, tout en respectant les règles de confidentialité.

16. Communication, transparence et publication

Les résultats des études cliniques doivent être analysés et communiqués de manière honnête, complète et objective, indépendamment de leur caractère favorable ou défavorable. La publication des résultats doit respecter les principes de transparence scientifique et inclure la déclaration des conflits d'intérêts. Toute communication doit être effectuée dans le respect des droits des participants et de la confidentialité des données.

17. Formation continue et compétence des acteurs

Les personnes impliquées dans la recherche clinique doivent disposer des qualifications, de la formation et de l'expérience nécessaires à l'exercice de leurs fonctions. Une formation continue aux bonnes pratiques cliniques doit être assurée et documentée afin de maintenir un niveau élevé de compétence et d'adaptation aux évolutions scientifiques et réglementaires.

18. Révision et évolution de la guideline

La présente guideline est destinée à évoluer afin de tenir compte des progrès scientifiques, des retours d'expérience issus de son application et des évolutions du cadre réglementaire national et international. Elle peut être révisée périodiquement par l'autorité compétente afin de garantir sa pertinence et son actualité.