



# Conduct of Clinical Investigations

# Recherche clinique



Health and Welfare  
Canada

Santé et Bien-être social  
Canada

Canada



**DRUGS DIRECTORATE  
GUIDELINES**

**DIRECTIVES DE LA DIRECTION DES  
MÉDICAMENTS**

**CONDUCT OF  
CLINICAL  
INVESTIGATIONS**

**RECHERCHE CLINIQUE**

Published by authority of  
the Minister of  
National Health and Welfare

Publication autorisée  
par le ministre  
de la Santé nationale et  
du Bien-être social

Health Protection Branch

Direction générale de la  
protection de la santé

Health and Welfare Canada

Santé et Bien-être social Canada

1989

1989

**For more information, please contact:**

Drugs Directorate  
Health Protection Branch  
Health and Welfare Canada  
Health Protection Building  
Tunney's Pasture  
Ottawa, Ontario  
K1A 0L2

**Pour de plus amples informations, veuillez  
communiquer avec la :**

Direction des médicaments  
Direction générale de la protection de la santé  
Santé et Bien-être social Canada  
Immeuble de la protection de la santé  
Pré Tunney  
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

© Minister of Supply and Services Canada  
1989

Available in Canada through

Associated Bookstores  
and other booksellers

or by mail from

Canadian Government Publishing Centre  
Supply and Services Canada  
Ottawa, Canada K1A 0S9

Catalogue No. H42-2/14-1989

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada  
1989

En vente au Canada par l'entremise des

librairies associées  
et autres libraires

ou par la poste auprès du

Centre d'édition du gouvernement du Canada  
Approvisionnements et Services Canada  
Ottawa (Canada) K1A 0S9

Nº de catalogue H42-2/14-1989

## TABLE OF CONTENTS

---

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1   | INTRODUCTION .....   | 1  |
| 2   | THE SPONSOR'S INVOLVEMENT .....  | 2  |
| 3   | INFORMATION SUPPLIED TO THE RESPONSIBLE CLINICAL INVESTIGATOR ...      | 3  |
| 3.1 | General .....  | 3  |
| 3.2 | Specific to the Study ....   | 3  |
| 4   | THE INVESTIGATOR .....   | 5  |
| 5   | STUDY FACILITIES .....   | 6  |
| 6   | PROCEDURES FOR PROTECTION OF SUBJECTS .....                            | 7  |
| 6.1 | Informed Patient Consent .   | 7  |
| 6.2 | Independent Review Committee .....                                     | 9  |
| 6.3 | Adverse Events .....   | 10 |
| 6.4 | Discontinuance Procedures  | 10 |
| 7   | ADHERENCE TO THE PROTOCOL .....  | 11 |
| 8   | ACCURACY OF RECORDS ....   | 12 |
| 9   | PROCEDURES FOR DRUG ACCOUNTABILITY ...                                 | 14 |
| 10  | EVALUATION OF DATA RELATIVE TO SAFETY AND EFFICACY OF STUDY DRUG ..... | 15 |
| 11  | AVAILABILITY OF STUDY RECORDS .....                                    | 16 |
| 12  | GLOSSARY OF CLINICAL TRIAL TERMS .....                                 | 17 |

## TABLE DES MATIÈRES

---

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | INTRODUCTION .....  | 1  |
| 2   | RÔLE DU COMMANDITAIRE .....   | 2  |
| 3   | RENSEIGNEMENTS COMMUNIQUÉS AU CHERCHEUR CLINIQUE RESPONSABLE .....                          | 3  |
| 3.1 | Renseignements généraux .....   | 3  |
| 3.2 | Renseignements propres à l'étude  | 3  |
| 4   | CHERCHEUR .....   | 5  |
| 5   | INSTALLATIONS DE RECHERCHE .....  | 6  |
| 6   | PROCÉDURES RELATIVES À LA PROTECTION DES SUJETS ...   | 7  |
| 6.1 | Consentement éclairé des patients   | 7  |
| 6.2 | Comité d'examen indépendant ...   | 9  |
| 6.3 | Effets indésirables .....   | 10 |
| 6.4 | Procédures d'interruption .....   | 10 |
| 7   | RESPECT DU PROTOCOLE .....  | 11 |
| 8   | EXACTITUDE DES DOSSIERS .....   | 12 |
| 9   | CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS .....  | 14 |
| 10  | ÉVALUATION DES DONNÉES RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET À L'EFFICACITÉ DU MÉDICAMENT ÉTUDIÉ ..... | 15 |
| 11  | DISPONIBILITÉ DES DOSSIERS DE L'ÉTUDE .....   | 16 |
| 12  | GLOSSAIRE DE LA TERMINOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES .....                                     | 17 |





## 1 INTRODUCTION

---

The design and performance of scientifically valid and ethical clinical studies of investigational drugs are the responsibility of the sponsor.

The sponsor is defined as the manufacturer of the drug, as stated in the Food and Drugs Act and in the Regulations. (In practice, the sponsor is the person signing the Investigational New Drug Submission, whether from industry or from an institution.)

Independent Review Committees and the Health Protection Branch have the responsibility to review, to advise on, and, if necessary, to disapprove the design and/or the conduct of the study.

This document has been prepared for the guidance of the pharmaceutical industry and the clinical research community regarding appropriate conduct of clinical investigations. The guidelines provided herein are intended to define clearly the role of the sponsor in monitoring clinical investigations; they are not intended to represent regulatory requirements under the Food and Drugs Act and Regulations.

## 1 INTRODUCTION

---

Le commanditaire est responsable de la conception et de la conduite d'études cliniques éthiques et valables sur le plan scientifique des drogues nouvelles.

Le terme « commanditaire » désigne le fabricant du médicament, aux termes de la Loi sur les aliments et drogues et ses règlements. (En pratique, le commanditaire est la personne qui signe la présentation de drogue nouvelle, qu'il représente une industrie ou un établissement.)

Des comités d'examen indépendants et la Direction générale de la protection de la santé ont la responsabilité d'examiner le plan et le déroulement de l'étude, de donner des conseils à ce sujet et, au besoin, de s'y opposer.

Ce document a pour but de renseigner l'industrie du médicament et les cliniciens sur la façon appropriée de mener les recherches cliniques. L'objet des présentes directives est de définir clairement le rôle du commanditaire dans la surveillance des recherches cliniques. Les directives ne représentent pas les exigences au titre de la Loi sur les aliments et drogues et ses règlements.

## 2 THE SPONSOR'S INVOLVEMENT

---

The drug's sponsor should assure, by site visit, that the responsible clinical investigator understands the investigational status of the drug and the obligations assumed in undertaking the investigation. The sponsor should also assure that all factors pertaining to the proposed study are satisfactory. Personal contacts with the responsible clinical investigator, as well as contacts by telephone or correspondence, should be sufficiently frequent to ensure that the study is progressing according to the protocol.

The specific aspects pertinent to the monitoring process are discussed in the subsections that follow.

## 2 RÔLE DU COMMANDITAIRE

---

Le commanditaire du médicament doit s'assurer, en se rendant sur place, que le chercheur clinique responsable comprend qu'il s'agit d'une drogue réservée aux essais et ce à quoi il s'engage en effectuant les essais. Le commanditaire doit aussi veiller à ce que le projet d'étude soit satisfaisant sur tous les plans. Ses rencontres avec le chercheur clinique responsable, ainsi que ses contacts par téléphone ou par courrier, doivent être assez fréquents pour qu'il puisse s'assurer que l'étude se déroule conformément au protocole.

Les aspects précis du processus de surveillance sont expliqués dans les articles qui suivent.

### **3 INFORMATION SUPPLIED TO THE RESPONSIBLE CLINICAL INVESTIGATOR**

---

#### **3.1 General**

The sponsor must provide the investigator with a clear statement of the sponsor's and the responsible clinical investigator's responsibilities. This statement must include a copy of the guidelines.

#### **3.2 Specific to the Study**

The sponsor shall provide the responsible clinical investigator with a statement of the objectives of the proposed clinical testing in the form of a detailed protocol, together with information identifying the source and chemical nature of the drug. In addition, a current summary shall be provided of existing pre-clinical pharmacology and toxicology data and of prior clinical investigations and experience with the study drug, including results pertinent to safety and possible clinical usefulness. Relevant hazards, contraindications, precautions, treatment of overdose, all known adverse effects in humans, and any adverse effects suggested by investigations in animals must be included.

Further, if requested by the responsible clinical investigator, the sponsor should be prepared to provide an outline in lay language of facts relevant to the study for consideration by that investigator in the latter's procedures for obtaining informed patient consent.

### **3 RENSEIGNEMENTS COMMUNIQUÉS AU CHERCHEUR CLINIQUE RESPONSABLE**

---

#### **3.1 Renseignements généraux**

Le commanditaire doit fournir au chercheur un énoncé explicite des responsabilités du commanditaire et du chercheur clinique responsable, en y joignant un exemplaire des lignes directrices.

#### **3.2 Renseignements propres à l'étude**

Le commanditaire fournira au chercheur clinique responsable un exposé des objectifs des essais cliniques proposés, sous forme d'un protocole détaillé, ainsi que des renseignements sur la source et la nature chimique du médicament. Il fournira en outre un sommaire à jour des données précliniques existantes d'ordre pharmacologique et toxicologique, ainsi que des recherches et de l'expérimentation cliniques antérieures en ce qui concerne le médicament étudié, notamment des résultats se rapportant à son innocuité et à son utilité clinique possible. Doivent également être inclus les renseignements pertinents suggérés par des recherches ou des connaissances antérieures en ce qui a trait aux mises en garde, aux contre-indications, aux précautions, au traitement recommandé en cas de surdosage, à tous les effets indésirables connus chez les humains et aux effets indésirables possibles suggérés par des expériences chez les animaux.

Le commanditaire devrait aussi être prêt à fournir, à la demande du chercheur clinique responsable, un exposé formulé en termes simples sur les faits qui se rapportent à l'étude, pour que le chercheur en tienne compte au moment d'obtenir le consentement éclairé des patients.

During the course of study, any additional information that becomes known concerning possible adverse effects or any factor that might affect the benefits and risks associated with the study should be supplied by the sponsor to the responsible clinical investigator. In the case of serious, life-threatening adverse effects, the information should be supplied within 24 hours of its becoming known.

Le commanditaire devrait fournir sans tarder au chercheur clinique responsable tout renseignement supplémentaire dont il est saisi au cours de l'étude en ce qui concerne des effets indésirables possibles ou un facteur susceptible d'avoir influence sur les bienfaits et les risques associés à l'étude. Si le commanditaire découvre des effets indésirables dangereux, il devra en faire part au chercheur clinique responsable dans un délai de 24 heures.

## 4 THE INVESTIGATOR

The responsible clinical investigator must be a registered practitioner, qualified to carry out the study, taking into account the nature of the study drug and the particular phase and nature of the investigation undertaken. The study must be conducted only under the supervision of the responsible clinical investigator, who shall be responsible for the study being conducted in accordance with the protocol and for the accurate and complete reporting of results.

The sponsor should make reasonable efforts to determine, in advance of and during the study, that the responsible clinical investigator's interest, available time, past record, and current performance give assurance of both initial and continuing personal involvement in the study.

Further, the sponsor should review the role of each individual performing a key function in the study process. A study should be discontinued if the sponsor determines that the responsibilities of the responsible clinical investigator are not being adequately met.

## 4 CHERCHEUR

Le chercheur clinique responsable doit être un praticien autorisé ayant les qualités requises pour mener à bien l'étude, compte tenu de la nature du médicament étudié ainsi que de la phase précise et du type de la recherche effectuée. L'étude doit être menée uniquement sous la supervision du chercheur clinique responsable à qui il appartiendra de voir au respect du protocole, ainsi qu'à l'exactitude et à l'exhaustivité des résultats rapportés.

Le commanditaire devrait s'appliquer raisonnablement à établir, avant et pendant l'étude, que le chercheur clinique responsable a l'intérêt, le temps, les antécédents, et le rendement actuel nécessaires pour garantir personnellement sa participation initiale et suivie à l'étude.

Le commanditaire devrait en outre étudier le rôle de chaque personne qui remplit une fonction clé dans l'étude. Les travaux devraient être interrompus si, de l'avis du commanditaire, le chercheur clinique responsable ne fait pas face à ses responsabilités de façon satisfaisante.

## 5 STUDY FACILITIES

The sponsor must ascertain, prior to the initiation of the study, that all facilities to be utilized are indeed appropriate.

The laboratory to be used should conform to appropriate guidelines of good laboratory practice and should have been so certified by the appropriate provincial authority. Standard laboratory values, with normal limits, should be defined before the study commences. Where an investigation is critically dependent on special laboratory expertise, the sponsor should assure that laboratory performance is monitored by blind sampling or other techniques.

## 5 INSTALLATIONS DE RECHERCHE

Avant que l'étude ne soit amorcée, le commanditaire doit s'assurer que toutes les installations qui seront utilisées sont réellement appropriées.

Le laboratoire devrait appliquer les règles pertinentes des bonnes pratiques de laboratoire et avoir l'attestation de l'organisme provincial attitré qui le prouve. Les valeurs de laboratoire normales avec des limites acceptées doivent être établies avant le commencement de l'étude. Lorsqu'une expertise analytique spéciale est cruciale pour une recherche, le commanditaire doit s'assurer que la compétence du laboratoire est vérifiée par des échantillonnages à l'insu de son personnel ou par d'autres méthodes.

## **6 PROCEDURES FOR PROTECTION OF SUBJECTS**

---

Procedures should conform to the "Revised Guidelines on Research Involving Human Subjects" of the Medical Research Council of Canada, June 1987.

### **6.1 Informed Patient Consent**

Obtaining informed consent is a prerequisite of ethically valid clinical research. A written description of procedures, risks, and benefits, together with a signature indicating comprehension and consent by the subject, is considered essential whenever possible. This serves both as an acknowledgement by the subject that specific information has been received and as a permanent record of apparent comprehension and consent, thereby providing a form of protection for both the subject and the investigator. Information should be provided in both written and oral form whenever possible. The subject should receive a copy of the written form of consent.

Written consent is not proof that the subject has been fully informed; neither does it indicate the degree of comprehension and autonomy.

Informed consent requires that a fair representation be made to the subject and/or, if appropriate and necessary, to the subject's representative. The information to be given must be reviewed by the Independent Review Committee when judging the acceptability of the proposed research. The information to be given should explain

- all procedures that involve the subject, including the use of drugs or radioisotopes;

## **6 PROCÉDURES RELATIVES À LA PROTECTION DES SUJETS**

---

Les procédures doivent être conformes aux « Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains », publiées en juin 1987 par le Conseil de recherches médicales du Canada.

### **6.1 Consentement éclairé des patients**

L'obtention du consentement éclairé est une condition préalable à toute recherche clinique valable sur le plan de l'éthique. Une description écrite des procédures, des risques et des bienfaits, dûment signée pour attester la compréhension et le consentement du sujet, est considérée comme étant essentielle chaque fois que possible. Ce document est à la fois un acte par lequel le sujet reconnaît que des renseignements précis lui ont été communiqués et une attestation de sa compréhension apparente et de son consentement; il s'agit donc d'une forme de protection à la fois pour le sujet et pour le chercheur. Dans la mesure du possible, les renseignements devraient être présentés par écrit et de vive voix. Une copie de la formule de consentement devrait être remise au sujet.

Le consentement écrit ne prouve pas que le sujet a été pleinement informé; il n'indique pas non plus le degré de compréhension et d'autonomie.

Pour qu'il y ait consentement éclairé, il faut qu'une interprétation honnête soit donnée au sujet ou, si la mesure est jugée pertinente et nécessaire, au représentant du sujet. Les renseignements qui seront transmis doivent être étudiés par le Comité d'examen indépendant au moment où il doit se prononcer sur l'acceptabilité du projet de recherche. Ces renseignements doivent expliquer :

- toutes les procédures dont fera l'objet le sujet, y compris l'utilisation de médicaments ou de radio-isotopes;

- foreseeable risks, side effects, and discomforts;
  - the nature and purpose of the experiment, including randomization procedures and the uncertainties of the experiment;
  - availability of alternative treatments;
  - possible benefits, both to the subject and to others, stressing that these benefits are by no means assured;
  - measures that will be taken in the event of therapeutic failure or an adverse event;
  - the right of the subject to withdraw at any time without penalty or subsequent discrimination; and
  - precautions that will be taken to ensure the anonymity of the subject.
- les risques, les effets secondaires et les désagréments prévisibles;
  - la nature et le but de l'expérience, notamment les méthodes de randomisation et les incertitudes de l'expérience;
  - les autres traitements possibles;
  - les bienfaits éventuels, à la fois pour le sujet et d'autres personnes, en insistant sur le fait que ces bienfaits ne sont en aucune façon garantis;
  - les mesures qui seront prises en cas d'échec thérapeutique ou d'un effet indésirable;
  - le droit du sujet de se retirer de l'étude en tout temps, sans pénalité ni discrimination subséquente; et
  - les précautions qui seront prises pour garantir l'anonymat du sujet.

The responsible clinical investigator should ensure that the potential subject is given sufficient time to consider the information, to ask questions, and to seek advice. As part of the process, whenever possible, the person obtaining consent should allow the potential subject time and opportunity for consultation with a personal physician and should be available to answer subsequent questions.

The responsible clinical investigator or a qualified clinical delegate should personally inform the subject and obtain consent, as the use of another individual might tend to divorce the investigator from ethical involvement with the subject. The person obtaining consent must make a conscientious effort to be fully satisfied that the subject has truly understood that for which consent has been given.

Le chercheur clinique responsable doit veiller à ce qu'une période de temps suffisante soit accordée au sujet éventuel pour lui permettre d'étudier les renseignements, de poser des questions et de demander des conseils. Dans le cadre du processus, la personne qui obtient le consentement devrait, si possible, laisser au sujet éventuel le temps et l'occasion de consulter son médecin traitant et être prête à répondre à toute question subséquente.

Le chercheur clinique responsable, ou un clinicien compétent qui le représente, devrait informer le sujet et obtenir son consentement en personne; si cette tâche était confiée à une autre personne, le chercheur pourrait se considérer libéré de tout engagement moral envers le sujet. La personne qui obtient le consentement doit tenter en toute conscience de s'assurer pleinement que le sujet a réellement compris à quoi il s'engage par son consentement.

If possible, the process of obtaining informed consent should take place in the presence of a neutral informed person. Any document of consent to be signed by a subject must not contain any phraseology that might have the effect of abrogating the rights of the subject or the responsibility of the investigator or sponsor.

The information provided to the subject and the manner of obtaining consent must be acceptable to the Independent Review Committee.

## 6.2 Independent Review Committee

An Independent Review Committee (which may be within, or independent from, the institution where the study takes place) should oversee all investigational new drug studies conducted on human subjects. The Committee should comprise persons of varying backgrounds (including peers of the responsible clinical investigator and lay people) and should exclude the responsible clinical investigator as a voting member. It should approve all scientific and ethical aspects of the study, including the form of patient consent to be used, prior to initiation of the study. The Committee should review the study at appropriate intervals.

Prior to the initiation of a study, the sponsor should ensure that an Independent Review Committee does exist. The sponsor should also obtain a copy of the formal recommendations from the Committee to the responsible clinical investigator indicating their decision, which would then be available to the Health Protection Branch.

Si possible, le consentement éclairé doit être obtenu en présence d'une personne informée impartiale. Une formule de consentement devant être signée par un sujet ne doit jamais contenir de phraséologie susceptible de supprimer les droits du sujet ou la responsabilité du chercheur ou du commanditaire.

L'information communiquée au sujet et la manière dont le consentement est obtenu doivent être jugées acceptables par le Comité d'examen indépendant.

## 6.2 Comité d'examen indépendant

Toutes les études mettant en cause des nouvelles drogues de recherche et des sujets humains devraient être surveillées par un Comité d'examen indépendant (qui relève ou non de l'établissement où l'étude se déroule). Ce comité devrait se composer de personnes ayant des antécédents divers (notamment de pairs du chercheur clinique responsable et de profanes), et exclure le chercheur clinique responsable des membres votants. Avant que l'étude ne soit amorcée, il devrait approuver tous les aspects scientifiques et éthiques, y compris la formule de consentement qui sera utilisée. Le Comité devrait examiner l'étude à intervalles appropriés.

Avant le début de l'étude, le commanditaire devrait s'assurer de l'existence d'un Comité d'examen indépendant. Il devrait aussi obtenir un exemplaire des recommandations officielles par lesquelles le Comité fait part de sa décision au chercheur clinique responsable et qui devraient être mis à la disposition de la Direction générale de la protection de la santé.

### 6.3 Adverse Events

The occurrence of adverse events must be monitored carefully and recorded in detail during the course of the study. The sponsor must advise the responsible clinical investigator that all serious adverse events must be reported immediately to both the sponsor and the Independent Review Committee.

The responsible clinical investigator must determine whether the seriousness of an event warrants removal of any patient from the study, but, in any case, the responsible clinical investigator should institute appropriate diagnostic and therapeutic measures and should keep the patient under observation for as long as is medically indicated.

The responsible clinical investigator should notify the sponsor immediately when a patient has been removed from the study because of a serious adverse event. The sponsor must immediately report any serious or unexpected adverse events to the Health Protection Branch.

### 6.4 Discontinuance Procedures

If a clinical study is discontinued, for whatever reason, the appropriate authorities should be informed (i.e. the sponsor, the responsible clinical investigator, the Independent Review Committee, and the Health Protection Branch). An appropriate explanation should also be given. When the reason is based on safety, this information must be provided immediately.

### 6.3 Effets indésirables

Pendant l'étude, la manifestation d'effets indésirables devrait être surveillée de près et relevée en détail. Le commanditaire doit aviser le chercheur clinique responsable de signaler sans tarder tous les effets indésirables graves au commanditaire et au Comité d'examen indépendant.

Le chercheur clinique responsable doit déterminer si la gravité d'un effet justifie le retrait d'un patient de l'étude. Dans tous les cas, le chercheur clinique responsable devrait toutefois prendre les mesures diagnostiques et thérapeutiques qui s'imposent et garder le patient en observation aussi longtemps que son état l'exige.

Chaque fois qu'un patient est retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable grave, le chercheur clinique responsable devrait en aviser le commanditaire immédiatement. Ce dernier doit signaler sans tarder tout effet indésirable grave ou imprévu à la Direction générale de la protection de la santé.

### 6.4 Procédures d'interruption

Si une étude clinique est arrêtée pour quelque raison que ce soit, les autorités intéressées devraient être prévenues (c.-à-d. : le commanditaire, le chercheur clinique responsable, le Comité d'examen indépendant et la Direction générale de la protection de la santé). Une explication appropriée devrait aussi être donnée. Lorsqu'une étude est arrêtée pour des raisons de sécurité, l'information doit être communiquée immédiatement.

## 7 ADHERENCE TO THE PROTOCOL

The responsible clinical investigator must adhere to the protocol agreed upon in advance by the sponsor, the responsible clinical investigator, the Independent Review Committee, and the Health Protection Branch. While latitude is sometimes necessary, significant changes in the study design, agreed between the sponsor and the responsible clinical investigator, must be submitted to the Independent Review Committee and the Health Protection Branch.

Periodically during the study, the sponsor should assure that procedures spelled out in the protocol are in fact being followed, including proper adherence to patient eligibility criteria, medication and tissue sampling, compliance, re-visit schedules, evaluation procedures, and follow-up of study dropouts. The sponsor should also assess periodically the availability of suitable patients and the intensity of the effort made by the responsible clinical investigator to complete the study as planned.

In the case of multiple sites being involved in the same study, the sponsor must assure uniformity of procedures between the sites.

## 7 RESPECT DU PROTOCOLE

Le chercheur clinique responsable doit respecter le protocole approuvé avant l'étude par le commanditaire, le chercheur clinique responsable, le Comité d'examen indépendant, et la Direction générale de la protection de la santé. Si une certaine souplesse est quelquefois nécessaire, il n'en reste pas moins que toute modification importante du plan de l'étude sur laquelle se sont entendus le commanditaire et le chercheur clinique responsable doit être présentée au Comité d'examen indépendant et à la Direction générale de la protection de la santé.

Au cours de l'étude, le commanditaire devrait s'assurer périodiquement du respect des procédures définies dans le protocole, notamment en ce qui touche les critères d'admissibilité des patients, la médication, le prélèvement de tissu, les calendriers de visite, l'évaluation, et le suivi des patients ayant abandonné l'étude. Le commanditaire devrait aussi évaluer périodiquement la disponibilité de patients qui répondent aux conditions de l'étude et l'intensité des efforts du chercheur clinique responsable pour terminer l'étude dans les délais prévus.

Dans le cas d'une étude multicentrique, le commanditaire doit veiller à l'uniformité des procédures d'un établissement à l'autre.

## 8 ACCURACY OF RECORDS

---

The sponsor should assure, by detailed review during the study, as case report forms and laboratory records are received from the responsible clinical investigator, that these forms and records are accurate and complete. It is deemed essential that the sponsor examine forms at sequential intervals during the study so that deficiencies can be corrected.

Initial review of case report forms should include a check for illegible entries, missing data (including dosage of the study drug and concomitant therapy, intercurrent illnesses, and missing examinations), nature and frequency of adverse events, and number of patients lost to study or to follow-up, including reasons for dropouts.

Case report forms and other study records must document

- the condition of the patient before, during, and after the treatment phase of the study;
- the results of clinical and laboratory observations made, with any deviations from the protocol (and reasons for the deviation) noted; and
- any concurrent therapy administered during the course of the study.

The sponsor should encourage the responsible clinical investigator to establish a system for spot-checking the accuracy of case report forms against the patient's regular outpatient or hospital records.

## 8 EXACTITUDE DES DOSSIERS

---

Au cours de l'étude, le commanditaire devrait s'assurer par des examens approfondis que les renseignements consignés par le chercheur clinique responsable aux dossiers d'étude sont exacts et complets. Il est considéré essentiel que le commanditaire examine ces dossiers au cours de l'étude, afin que leurs défauts puissent être corrigés.

L'étude initiale des dossiers d'étude devrait comprendre une vérification axée sur les inscriptions illisibles, les données manquantes (notamment la posologie du médicament étudié et la thérapie concomitante, des maladies intercurrentes et des examens manquants), la nature et la fréquence des effets indésirables, ainsi que le nombre de malades n'ayant pas répondu aux convocations aux fins de l'étude ou du suivi, y compris les raisons d'abandon.

Les formules de déclaration de cas et les autres dossiers concernant chaque étude doivent documenter :

- l'état du malade avant, pendant et après la phase thérapeutique;
- les résultats des observations cliniques et des épreuves de laboratoire, y compris toute modification apportée au protocole et ses raisons; et
- toute thérapie concomitante administrée au cours de l'étude.

Le commanditaire devrait inviter le chercheur clinique responsable à mettre sur pied un système permettant de vérifier de façon intermittente l'exactitude des dossiers d'étude en les comparant à ceux qui sont présents dans les cliniques externes ou dans les hôpitaux.

To minimize inaccuracies and missing information, it is preferable that case report form entries be made at the time of patient visits, rather than at some later time.

Pour qu'il y ait le moins possible d'erreurs et de données manquantes, il est souhaitable de ne pas attendre et de compléter le dossier au moment de la visite du malade.

## 9 PROCEDURES FOR DRUG ACCOUNTABILITY

---

The responsible clinical investigator should ensure that accurate records are kept of the amount, date to which stability has been assured, and lot numbers of drugs received from the sponsor and distributed to subjects in the study. Investigational drugs should be kept in a secure place under suitable storage conditions and should be distributed only by authorized individuals. Wherever possible, drugs should be shipped to, stored at, and distributed by, the pharmacy serving the institution concerned. At the conclusion of the study, the responsible clinical investigator shall ensure the return of any unused drug to the sponsor.

During the study, the sponsor should ensure that accurate records are kept and that the provisions for storage, distribution, recovery of unused drug from patients, and return of unused drug supplies are followed.

## 9 CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS

---

Le chercheur clinique responsable devrait voir à la tenue de registres exacts faisant état de la quantité, de la date à laquelle la stabilité a été assurée, et des numéros de lot des médicaments envoyés par le commanditaire et distribués aux sujets de l'étude. Une drogue réservée aux essais devrait toujours être entreposée dans un endroit sûr et approprié et être distribuée uniquement par des personnes autorisées. Dans la mesure du possible, les médicaments devraient être expédiés à la pharmacie qui dessert l'établissement visé, laquelle devrait être responsable de l'entreposage et de la distribution. À la fin de l'étude, le chercheur clinique responsable devra voir à ce que toute quantité inutilisée du médicament soit renvoyée au commanditaire.

Pendant l'étude, le commanditaire devrait veiller à la tenue de registres exacts, ainsi qu'au respect des dispositions relatives à l'entreposage, à la distribution, au recouvrement des quantités de médicament non utilisées en possession des malades, et du retour des médicaments non utilisés.

## 10 EVALUATION OF DATA RELATIVE TO SAFETY AND EFFICACY OF STUDY DRUG

---

As soon as possible following completion of the study, all records should be submitted to the sponsor, who should review the forms for accuracy, completeness, and legibility. A complete report of the study and its results should be written, including any conclusions drawn therefrom with respect to the safety and efficacy of the study drug. Wherever appropriate and practical, the complete report should be written by the responsible clinical investigator. The sponsor and the responsible clinical investigator should each receive a copy of all reports prepared in relation to the study when these are completed.

## 10 ÉVALUATION DES DONNÉES RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET À L'EFFICACITÉ DU MÉDICAMENT ÉTUDIÉ

---

Une fois l'étude terminée, tous les dossiers devraient être présentés au commanditaire dans les plus brefs délais; ce dernier devrait examiner les dossiers afin de déterminer si les renseignements qui y sont consignés sont exacts, complets et lisibles. Un rapport exhaustif de l'étude et du résultat devrait être rédigé et faire état notamment de toute conclusion pouvant être tirée en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité du médicament étudié. Dans la mesure du possible, le chercheur clinique responsable doit rédiger un rapport exhaustif. Le commanditaire et le chercheur clinique responsable devraient tous deux recevoir une copie de chaque rapport établi relativement à l'étude.

## 11 AVAILABILITY OF STUDY RECORDS

The responsible clinical investigator should maintain all records relating to the study for at least two years after the termination of the study. Up to the time of marketing, every reasonable attempt should be made by the responsible clinical investigator to retain records enabling the tracing of subjects that have received investigational new drugs.

It is the responsibility of the sponsor to retain all records relating to the study.

## 11 DISPONIBILITÉ DES DOSSIERS DE L'ÉTUDE

Une fois l'étude terminée, le chercheur clinique responsable devrait conserver tous les dossiers qui s'y rapportent pendant au moins deux ans. Jusqu'au moment de la mise en marché, le chercheur clinique responsable devrait faire son possible pour conserver les dossiers qui permettent de retracer les sujets ayant reçu de nouvelles drogues de recherche.

Il est la responsabilité du commanditaire de conserver tous les dossiers ayant rapport à l'étude.

## 12 GLOSSARY OF CLINICAL TRIAL TERMS

---

The following terms are used to describe a systematic study that investigates and establishes the safety, tolerated dosage, pharmacodynamics (therapeutic and adverse effects), or pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, and excretion) of a drug.

**ADVERSE DRUG REACTION**—An undesirable effect that is suspected to be associated with the use of a drug by a subject.

**ADVERSE EVENT or EXPERIENCE**—Any undesirable effect that is not suspected to be related to the use of a drug.

**CASE REPORT FORM (CRF)**—A form used to record specific data about each subject during the course of the clinical trial, as defined by the protocol.

**CO-INVESTIGATOR**—A person who participates in the conduct of a clinical trial. For example, a co-investigator may be a practitioner responsible for including subjects in a trial, or a methodologist such as an epidemiologist or biostatistician.

**CONTRACT BETWEEN THE SPONSOR AND THE INVESTIGATOR**—A written agreement between the sponsor and the responsible clinical investigator or other co-investigators that defines their relationship and responsibilities. (See also "Protocol.")

## 12 GLOSSAIRE DE LA TERMINOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

---

Les termes suivants servent à décrire une étude systématique qui a pour but d'évaluer et d'établir l'innocuité, la dose tolérée, la pharmacodynamie (effets thérapeutiques et indésirables) ou la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et excréition) d'un médicament.

**RÉACTION INDÉSIRABLE À UNE DROGUE**—Effet indésirable qui a un lien présumé avec l'emploi d'un médicament.

**ÉVÉNEMENT (EXPÉRIENCE) INDÉSIRABLE**—Tout effet indésirable qui n'a pas de lien présumé avec l'emploi d'un médicament.

**FICHE D'OBSERVATIONS INDIVIDUELLES (FOI)**—Formule sur laquelle sont consignées, au cours de l'essai, des données précises sur chaque sujet, conformément au protocole.

**COCHERCHEUR**—Personne qui participe à la réalisation de l'essai clinique. Il peut s'agir d'un praticien à qui il incombe de réunir les sujets nécessaires à l'exécution de l'essai ou d'un spécialiste en méthodologie comme un épidémiologiste ou un biostatisticien.

**CONTRAT ENTRE LE PROMOTEUR ET LE CHERCHEUR**—Accord écrit entre le promoteur et le chercheur clinique responsable ou les cochercheurs, qui définit leurs rapports et leurs responsabilités. (Voir aussi le terme « protocole ».)

**CONTRACT RESEARCH**

**ORGANIZATION (CRO)**—An organization to which the sponsor transfers responsibility for any or all of its obligations pertaining to a clinical trial. Such transfers should be made in writing, and each of the obligations assumed by the CRO should be described.

**EXPIRY DATE**—A date that is given to a pharmaceutical product by the manufacturer, and beyond which the product should not be used. The date is given in uncoded form and is based on the stability of the pharmaceutical product.

**INDEPENDENT REVIEW**

**COMMITTEE**—Any committee formally designated to review, to approve the start of, and to conduct periodic reviews of, the clinical testing of a new drug. The members of the independent review committee should not participate in the clinical testing.

**INFORMED CONSENT**—The written agreement of a subject to participate in a proposed trial, following receipt of complete information about the aims, risks, and benefits of the trial, and about a subject's rights. (Refer to Medical Research Council of Canada, *Guidelines on Research Involving Human Subjects* 1987, pp. 21–23.)

**INVESTIGATIONAL DRUG**—The drug that the clinical trial is to study. The investigational drug may be compared to one or more reference drugs, to a placebo, or to both.

**ORGANISATION DE RECHERCHE SOUS CONTRAT (ORSC)**

Organisation à laquelle le promoteur confie la responsabilité d'une partie ou de la totalité de ses obligations relativement à un essai clinique. Ce transfert de responsabilités devrait être fait par écrit et il devrait préciser chacune des obligations de l'ORSC.

**DATE LIMITE D'UTILISATION**—Date indiquée par le fabricant sous forme non codée, basée sur la stabilité du produit pharmaceutique, au-delà de laquelle le produit ne devrait pas être utilisé.

**COMITÉ D'EXAMEN INDÉPENDANT**

Tout comité qui est chargé officiellement d'étudier, d'autoriser la mise en œuvre et de procéder à des examens périodiques de l'essai clinique d'une drogue nouvelle. Les membres du comité ne devraient pas participer à l'essai clinique.

**CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**—Accord écrit par lequel le sujet s'engage à participer à l'essai proposé après avoir reçu des renseignements complets sur les buts, les risques et les avantages de l'essai, de même que sur les droits des sujets. (Voir à ce sujet les *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains* 1987, p. 21–23, publiées par le Conseil de recherches médicales du Canada.)

**DROGUE DE RECHERCHE**—La drogue visée par l'essai clinique. La drogue de recherche peut être comparée à une ou plusieurs drogues de référence, à un placebo ou aux deux.

**INVESTIGATOR'S BROCHURE**—A document that contains:

- a description of the drug substance and the formulation;
- a summary of the pharmacological and toxicological effects of the drug in animals and, if known, in humans;
- data about the pharmacokinetics of the drug in animals and, if known, in humans;
- the results of prior clinical studies in humans (safety and efficacy); and
- the possible risks and side effects.

**MONITOR**—The intermediary between the sponsor and the responsible clinical investigator. The monitor is responsible for monitoring the trial on behalf of the sponsor and reporting to the sponsor.

**MULTICENTRE TRIAL (MCT)**—A clinical trial conducted by several responsible clinical investigators, at different sites, following the same protocol and methodology. The study data are received, processed, and analysed by a co-ordinating centre.

**PRINCIPAL INVESTIGATOR**—A person who is the responsible leader of the team of individuals conducting a clinical trial.

**PROTOCOL**—A document that provides the background, rationale and objectives of the clinical trial, and that describes its design and organization, the conditions under which it is to be performed and managed, and the methods to be used to analyze and interpret the data and results. (See also "Protocol Amendment," "Protocol Annex," and "Protocol Appendix.")

**BROCHURE DU CHERCHEUR**—Document qui contient :

- une description de la substance pharmaceutique et de sa formule,
- une synthèse des effets pharmacologiques et toxicologiques de la drogue sur les animaux et, s'ils sont connus, de ses effets sur les humains,
- des données sur la pharmacocinétique de la drogue chez les animaux et, si elle est connue, de la pharmacocinétique chez les humains,
- les résultats des études cliniques déjà effectuées sur des humains (innocuité et efficacité),
- les risques et les effets secondaires possibles.

**CONTRÔLEUR**—L'intermédiaire entre le promoteur et le chercheur clinique responsable. Cette personne est chargée de contrôler l'essai au nom du promoteur et de rendre compte à ce dernier des progrès.

**ÉTUDE MULTICENTRIQUE (EMC)**—Essai clinique effectué par plusieurs chercheurs cliniques responsables dans différents endroits selon le même protocole et la même méthodologie. Les données de l'étude sont reçues, traitées et analysées par un centre coordinateur.

**CHERCHEUR PRINCIPAL**—La personne responsable de l'équipe de recherche d'un essai clinique.

**PROTOCOLE**—Document qui expose la raison d'être et les objectifs fondamentaux de l'essai clinique, la méthodologie et l'organisation expérimentales, les conditions dans lesquelles l'essai sera effectué et géré, et les méthodes qui serviront à analyser et à interpréter les données et les résultats. (Voir aussi les termes « amendement au protocole » et « annexe du protocole ».)

**PROTOCOL AMENDMENT**—A change to the original protocol during the course of the clinical trial. The change must be formally approved. (See also "Protocol" and "Protocol Annex", and "Protocol Appendix.")

**PROTOCOL ANNEX (PROTOCOL APPENDIX)**—Additional documents attached to the protocol, including case report forms or informed consent forms. (See also, "Protocol" and "Protocol Amendment.")

**PROTOCOL TERMS**—Terms that can be used in combination to describe a protocol (e.g., open randomization crossover trial). Protocol terms include:

**Conventional.** A clinical trial protocol that studies a research hypothesis in an unbiased and objective fashion by comparing therapeutic interventions in a blinded manner.

**Observational.** An open-treatment protocol designed primarily to study the incidence of adverse effects and the subject's clinical response to treatment.

**Open.** A non-blinded protocol in which the treatment assigned to the subject is known to both the responsible clinical investigator and the subject.

**Open-ended.** A protocol in which the number of subjects in the trial is unrestricted.

**Open-treatment.** A protocol directed primarily at patient care, emphasizing treatment rather than the testing of a research hypothesis.

**AMENDEMENT AU PROTOCOLE—** Modification qui est apportée au protocole original durant l'essai clinique et qui a reçu l'approbation officielle. (Voir aussi les termes « protocole » et « annexe du protocole ».)

**ANNEXE DU PROTOCOLE—** Documents ajoutés au protocole, comme les fiches d'observations individuelles ou les formules relatives au consentement éclairé. (Voir aussi les termes « protocole » et « amendement au protocole ».)

**TERMES RELATIFS AU PROTOCOLE—** Termes qui permettent de décrire le protocole. Ces termes ne s'excluent pas mutuellement. Par exemple, on peut parler d'une étude randomisée ouverte avec chassé-croisé. Parmi les termes relatifs au protocole, notons :

**Protocole conventionnel.** Méthodologie d'un essai clinique qui compare les interventions thérapeutiques selon une formule à inconnue afin de vérifier une hypothèse de recherche de manière impartiale et objective.

**Protocole d'observation.** Protocole à traitement ouvert qui vise principalement à étudier l'incidence des effets indésirables et la réponse clinique du sujet au traitement.

**Ouvert.** Essai sans inconnue où le traitement administré au sujet est connu aussi bien du chercheur que du sujet.

**Protocole à participation non limitative.** Protocole non limitatif où le nombre des sujets admis à l'essai n'est pas restreint.

**Traitemen ouvert.** Protocole dont le principal objectif est de soigner le malade; l'accent est mis sur le traitement plutôt que sur la vérification d'une hypothèse de recherche.

**RANDOMIZATION**—A systematic process of allocating subjects to various treatment groups in a manner that is statistically balanced but unbiased, with the aim of achieving statistically valid test results.

**RAW DATA**—All records of original observations or activities in a study that are necessary for the reconstruction and evaluation of the study. These records may include:

- laboratory notes,
- memoranda,
- calculations,
- recorded data from automated instruments,
- verified photocopies,
- microfiches,
- photographic negatives,
- microfilm, or
- magnetic media.

**RESPONSIBLE CLINICAL INVESTIGATOR**—A person who is registered and entitled under the laws of a province to practise the profession of medicine, dentistry, or veterinary medicine, and who is qualified to conduct testing of a specified new drug.

**SERIOUS ADVERSE DRUG REACTION**—Any reaction that is fatal or life-threatening, that requires or prolongs inpatient hospitalization, or that causes congenital malformations, malignancy, significant disability, or incapacity.

**RANDOMISATION**—Méthode systématique, statistiquement équilibrée mais non biaisée, de répartition des sujets entre divers groupes expérimentaux dans le but d'obtenir des résultats valides du point de vue statistique.

**DONNÉES BRUTES**—Tous les enregistrements des observations et des activités originales dans un essai clinique nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de l'étude. Ces enregistrements comprennent notamment :

- les notes de laboratoire,
- les notes de service,
- les calculs,
- les données enregistrées à partir d'instruments automatisés,
- des copies certifiées conformes sous la forme de photocopies,
- des microfiches,
- des négatifs photographiques,
- des microfilms,
- des supports magnétiques.

**CHERCHEUR CLINIQUE RESPONSABLE**—Relativement à une drogue nouvelle, personne qui est inscrite et habilitée par les lois d'une province à y exercer la médecine, la dentisterie ou la médecine vétérinaire et qui a les compétences pour soumettre la drogue nouvelle à des essais.

**RÉACTION INDÉSIRABLE GRAVE À UNE DROGUE**—Désigne toute réaction indésirable qui est mortelle ou qui menace la vie, qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation du sujet ou qui provoque des malformations congénitales, une tumeur maligne ou une invalidité ou incapacité grave.

**SITE OF THE TRIAL**—The facility named in the trial protocol. The facility must have the means to conduct the clinical trial in conformity with standards of scientific rigour and safety that are consistent with current knowledge about the drug and the clinical condition to be treated. The facility may be a hospital, a clinic, a doctor's office, and so on.

**SPONSOR**—A company, institution, government agency, organization, or individual that takes responsibility for, and subsequently initiates, a clinical trial.

**STUDY DESIGNS**—Techniques developed to eliminate or reduce the biasing effects of variables in clinical studies. The study design should be developed in consultation with a methodologist, such as a statistician, to ensure that the data generated will address the study objectives.

Although there are other, more complex designs that can be used, some basic study designs include:

*Non-blinded (open-label).* The treatment assigned to the subject is known to both the investigator and the subject.

*Single-blind.* The subject or the investigator (usually the former) is unaware of the treatment to which the subject has been assigned.

*Double-blind.* Both the subject and the investigator are unaware of the treatment to which the subject has been assigned. (This is the standard design in comparative drug studies.)

*Triple-blind.* The subject, the investigator, and the treatment evaluator are unaware of the treatment to which the subject has been assigned.

**LIEU DE L'ESSAI**—L'installation dont il est fait mention dans le protocole et qui dispose des moyens nécessaires pour que l'essai clinique soit effectué conformément aux normes de rigueur scientifique et de sécurité qui correspondent aux connaissances actuelles sur la drogue et sur l'état clinique qui doit être traité. Cette installation peut être un hôpital, une clinique, un cabinet de médecin, etc.

**PROMOTEUR**—Une société, une institution, un organisme gouvernemental, une organisation ou un particulier qui est à l'origine et assume la responsabilité d'un essai clinique.

**MÉTHODOLOGIE EXPÉRIMENTALE**—Techniques mises au point pour éliminer ou, à tout le moins, réduire les effets d'erreur systématique liés aux variables d'un essai clinique. La méthodologie expérimentale devrait être élaborée en consultation avec un spécialiste, par exemple un statisticien, pour faire en sorte que les données produites répondent de façon satisfaisante aux objectifs de l'essai.

Bien que l'on puisse recourir à d'autres méthodologies plus complexes, mentionnons les méthodologies de base :

*Méthode ouverte (sans inconnue).* Le sujet et le chercheur connaissent tous deux le traitement qui sera administré au sujet.

*Méthode à simple inconnue.* Le sujet ou le chercheur (habituellement le premier) ignore le traitement qui sera administré au sujet.

*Méthode à double inconnue.* Le sujet et le chercheur ignorent tous deux le traitement qui sera administré au sujet. (Cette méthode est normalement utilisée dans les études comparatives.)

*Méthode à triple inconnue.* Le sujet, le chercheur et le spécialiste expérimental ignorent le traitement qui sera administré au sujet.

*Combination blinding.* Different types of blinding for various parts of the study.

*Crossover or matched pair groups.* Each subject is randomly assigned to one of the treatments being compared in the trial. After a wash-out period, the subject receives the other treatment(s), thus serving as his or her own control.

*Parallel.* Subjects are randomly assigned to one of two or more treatment groups for the duration of the trial.

SUBINVESTIGATOR—See  
“Co-investigator.”

SUBJECT—A patient or healthy volunteer enrolled in a clinical trial.

TRIAL DRUG—Any drug being tested in a clinical trial, including a reference drug or placebo.

UNEXPECTED ADVERSE DRUG REACTION—Any adverse drug reaction whose nature, severity, or frequency is not identified in

- the risk information described in the investigational protocol,
- the information supplied to responsible clinical investigators by the manufacturer of the drug, or
- the current labelling for a marketed drug.

VALID COMPARISONS—Comparisons used to substantiate a claim that a treatment intervention is safe or effective. Valid comparisons are based on such factors as the use of an appropriate patient population, and good clinical practice.

WITHDRAWALS—Subjects withdrawn from treatment during the course of the study.

*Méthode à combinaison d'inconnues.* Différents types d'inconnues pour divers volets de l'étude.

*Chassé-croisé ou groupes de paires appariées.* Les sujets sont répartis, par randomisation, dans l'un des traitements qui fait l'objet de la comparaison puis, après une période de sevrage thérapeutique, ils permutent et passent à d'autres traitements, devenant ainsi leur propre témoin.

*Méthode en parallèle.* Les sujets sont répartis, par randomisation, dans l'un de deux ou de plusieurs groupes traités et y demeurent pendant toute la durée de l'étude.

CHERCHEUR ADJOINT—Voir «Cochercheur».

SUJET—Un malade ou un volontaire sain inscrit à un essai clinique.

DROGUE D'ÉPREUVE—Toute drogue de recherche, drogue de référence ou placebo qui fait l'objet d'un essai clinique.

RÉACTION INDÉSIRABLE IMPRÉVUE À UNE DROGUE—Réaction indésirable à une drogue, dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas précisée dans

- les données sur le risque dont il est fait état dans le protocole expérimental,
- la documentation que le fabricant fournit aux chercheurs cliniques responsables ou
- l'étiquetage actuel d'un médicament commercialisé.

COMPARAISONS VALIDES—Comparaisons qui servent à étayer une allégation portant sur l'innocuité ou l'efficacité d'un traitement donné. Les comparaisons valides sont fondées sur plusieurs facteurs, notamment le recrutement de sujets appropriés et le recours à de bonne pratiques cliniques.

RETRAITS—Sujets retirés du traitement pendant le déroulement de l'étude.