

SOPAV1.3 : RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA REDACTION D'UN PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE TESTANT UN PRODUIT THERAPEUTIQUE

Rédaction : J. Chabert

Révision : J. Chabert 08/2010

Approuvé par : J. Desmeules

Signature



Version : GeV5

Date 23/08/2010

1. Introduction

Le protocole d'étude clinique représente le fondement de l'étude clinique et renferme toute l'information pertinente telle que le dessin de l'étude, les critères de sélection des sujets d'étude, les traitements, les procédures d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité, les statistiques, le contrôle/assurance de qualité, les considérations éthiques, la gestion des données et la conservation des documents, le financement, les assurances et la politique de publication.

2. But

Cette procédure est une aide à l'investigateur pour la préparation, la revue et l'approbation d'un protocole d'étude clinique.

3. Responsabilités

Le promoteur et l'investigateur ont la responsabilité d'écrire le protocole, qui doit être en accord avec les principes éthiques et la réglementation internationale et locale. L'investigateur doit conduire l'essai clinique en conformité avec le protocole. Tout changement du protocole en cours d'étude doit faire l'objet d'un amendement (cf. SOPPD2.4). Chaque déviation au protocole doit être justifiée par l'investigateur et documentée, et doit faire l'objet d'un amendement le plus rapidement possible.

4. Contenu du protocole selon les Bonnes Pratiques des Essais Cliniques (ICH)

Selon les exigences internationales (ICH E6, § 6), un protocole d'étude doit inclure les points décrits ci-dessous. Cependant, d'autres informations spécifiques peuvent être requises ou certaines informations listées ci-après peuvent être fournies dans d'autres documents référencés dans le protocole.

1. Information Générale

- Titre du protocole, numéro d'identification du protocole et date de la version finale. Tout amendement doit également comporter le numéro de l'amendement et la date.
- Dates de soumission à la commission d'éthique et du début envisagé de l'étude
- Nom et adresse du promoteur
- Nom et titre de la personne autorisée à signer le protocole et les amendements au protocole du sponsor.
- Nom et titre de l'investigateur qui est responsable de la conduite de l'étude, et l'adresse et le numéro de téléphone du site d'étude.

- Nom, titre, adresse, et numéro de téléphone du médecin qualifié qui est responsable de toutes les décisions médicales sur le site d'étude (si différent de l'investigateur).
- Nom et adresse du laboratoire clinique et des autres départements médicaux/techniques et/ou institutions impliqués dans l'étude.

2. Information de Base

- Etat des connaissances préalables sur la question objet de l'étude
- Nom et description du/des produit(s) en investigation.
- Résumé des résultats des études précliniques avec signification clinique potentielle et des études cliniques pertinentes pour l'étude.
- Résumé des risques et bénéfices connus et potentiels des traitements appliqués, si présents, pour l'homme.
- Description et justification de la voie d'administration, du dosage, de la posologie, et de la période de traitement.
- Une déclaration que l'étude sera conduite dans l'observance du protocole, des Bonnes Pratiques des Essais Cliniques et des exigences réglementaires applicables.
- Description de la population étudiée.
- Références à la littérature, aux données pertinentes pour l'étude, et qui fournissent les fondements de l'étude.

3. But et Objectifs de l'Etude

Une description détaillée du but (question générale) et des objectifs (informations spécifiques à recueillir grâce à l'étude) poursuivis par l'étude.

4. Dessin de l'Etude

L'intégrité scientifique de l'étude et la crédibilité des données dépendent substantiellement du dessin de l'étude. Une description du dessin de l'étude doit comprendre :

- Une description du type/dessin de l'étude à conduire (double-insu, avec contrôle placebo, dessin parallèle) et un diagramme schématique du dessin de l'étude, des procédures et des étapes.
- Une description des mesures prises pour minimiser/éviter les biais (randomisation et insu par ex).
- Une description du/des traitements de l'étude, du dosage et de la posologie du produit en investigation et du rationnel ayant déterminé ces posologies. Inclure également une description de la forme galénique, de l'emballage et de l'étiquetage du produit en investigation.
- Une déclaration spécifique des critères de réponses primaires et secondaires, si présents, à mesurer durant l'étude.
- La durée attendue de la participation des sujets, et une description de la séquence et de la durée de toutes les périodes d'étude, y inclus le suivi, si prévu.

- Une description des règles d'arrêt "stopping rules" ou des critères d'interruption "discontinuation criteria" pour les sujets individuels, pour les parties de l'étude ou l'étude dans son ensemble.
- Les procédures pour la comptabilité des produits en investigation, y inclus le placebo et les comparateurs, si présents.
- Le maintien des codes de randomisation du traitement d'étude et procédures pour rompre le code.
- L'identification de toute donnée à reporter directement sur les CRF (sans enregistrement préalable électronique ou écrit des données), et à considérer comme données source.

5. Sélection et Retrait des Sujets

- Critères d'inclusion des sujets de recherche
- Critères de non-inclusion
- Critères d'exclusion des sujets de recherche (interruption du traitement avec le produit en investigation / le traitement à l'étude) et procédures spécifiant quand et comment s'effectue le retrait des sujets, le type et l'horaire des données à collecter chez les sujets retirés de l'étude, si et comment remplacer les sujets, et le suivi des sujets retirés.

6. Traitement des Sujets

- Les traitements à administrer, incluant le nom du produit, la dose, la posologie, la voie/le mode d'administration et la période de traitement y compris la période de suivi post traitement pour les sujets, pour chaque produit en investigation, chaque traitement à l'étude, chaque groupe/bras de l'étude.
- Médicaments(s)/traitement(s) autorisés (y inclus médication de secours) et non autorisés avant et/ou durant l'étude.
- Procédures pour la surveillance de l'observance (compliance) des sujets.

7. Evaluation de l'Efficacité

- Spécification des paramètres d'efficacité.
- Méthodes et horaire pour l'évaluation, l'enregistrement et l'analyse des paramètres d'efficacité.
- Spécifications techniques détaillées de toutes les méthodes de mesure

8. Evaluation de la Sécurité

- Spécification des paramètres de sécurité.
- Méthodes et horaire pour l'évaluation, l'enregistrement et l'analyse des paramètres de sécurité.
- Procédures pour l'enregistrement et le rapport des événements indésirables et des maladies intercurrentes.
- Le type et la durée du suivi des sujets après événements indésirables.

9. Statistiques

- Une description des méthodes statistiques à employer, incluant le temps de toute analyse intérimaire planifiée.
- Le nombre de sujets planifié pour l'enrôlement. Dans les études multicentriques, le nombre de sujets enrôlés prévus pour chaque site d'étude doit être spécifié. La raison pour le choix de la grandeur de l'échantillon, y inclus les réflexions (ou les calculs) sur la puissance de l'étude et la justification clinique.
- Le seuil de signification à utiliser.
- Les critères pour l'arrêt de l'étude.
- Procédure pour tenir compte des données manquantes, non utilisées ou erronées.
- Procédures pour rapporter toute déviation par rapport au plan statistique originel (toute déviation du plan statistique originel doit être décrit et justifié dans le protocole et/ou dans le rapport final, comme approprié).
- La sélection des sujets à inclure dans les analyses (tous les sujets randomisés, tous les sujets traités, tous les sujets éligibles, les sujets évaluable).

10. Accès Direct aux Données/Documents Source

Il faut spécifier dans le protocole si les investigateurs/institutions autorisent spécifiquement pour l'étude le monitoring, l'audit, la revue par la CE, l'inspection par les Autorités sanitaires avec accès direct aux données/documents source.

11. Contrôle de Qualité et Procédures d'Assurance de Qualité

Procédures de Monitoring, d'audit et d'inspection.

12. Ethique

Description des considérations éthiques liées à l'étude (Déclaration d'Helsinki)

13. Gestion et Conservation des données

14. Finance et Assurance (si non précisés dans un accord séparé (letter of agreement))

15. Politique de Publication (si non précisée dans un accord séparé (letter of agreement))

16. Suppléments

5. Contenu du protocole selon les l'AGEK et Swissmedic

En 2009, l'AGEK (Communauté de travail des Commissions d'éthique de la recherche en Suisse) et Swissmedic ont émis un guideline commun concernant les protocoles d'essais cliniques initiés par l'investigateur, **que l'étude porte ou non sur des produits thérapeutiques.**

Le plan proposé est présenté de manière différente est peut-être adapté facilement pour des études sans produit thérapeutiques, les études de stratégie, etc... :

1. Titre (entier) du protocole d'étude : Nom, titre, date de la version et signature de l'investigateur responsable de la conduite de l'essai clinique
2. Pour les études portant sur des médicaments : informations générales : Désignation et indication de préparation testée, justification du dosage et du schéma posologique, ainsi que de la durée du traitement
3. But et objectifs : informations générales, motivation et but de l'étude, formulation de la question, population étudiée, hypothèse
4. Design de l'étude : critères de jugements principal et secondaire, studyflowchart (représentation temporelle des différentes analyses et du déroulement de l'étude), randomisation, étude ouverte/simple aveugle/double aveugle, durée de l'étude par patient, critères d'interruption, conditions de rupture de l'anonymat
5. Sélection des sujets de recherche : recrutement, critères d'inclusion et d'exclusion
6. Evaluation de l'efficacité : méthodes de mesure des paramètres d'efficacité et moments ils sont relevés
7. Evaluation de la sécurité : méthodes de mesure des paramètres de sécurité et moments ils sont relevés, garantie de suivi des sujets de recherche après des événements indésirables
8. Statistiques : définition du critère d'efficacité primaire et des critères d'efficacité secondaires, nombre prévu de sujets de recherche pouvant être clairement justifié (puissance.), niveau de signification prévu, procédure à suivre en cas de données manquantes ou d'abandon prématuré de l'étude par certains participants, type d'analyse (intention de traiter, per protocole, etc.)
9. Mesures de précaution et obligations spécifiques de l'étude (exemples : contraception, renonciation à certaines activités ou aliments, traitements concomitants autorisés/interdits...)
10. Obligations de l'investigateur : attestation que l'étude est réalisée conformément au protocole, aux BPEC et aux dispositions légales en vigueur, rapports sur les événements indésirables graves, amendements (au protocole), transmission des rapports intermédiaires et du rapport final à Swissmedic (pour les essais portant sur des produits thérapeutiques) et au Comité d'Ethique, prise de position au sujet de la couverture des dommages (assurance, suivi médical gratuit notamment)
11. Aspects éthiques : évaluation du rapport bénéfice / risque, description des raisons pour lesquelles des sujets de recherche nécessitant une protection particulière ont été inclus, autres aspects éthiques (remise de placebo notamment)

12. Contrôle et assurance de la qualité : description des mesures : garantie de l'accès direct aux données d'origine, autorisation d'audits, permission aux autorités et aux commissions d'éthique d'effectuer des inspections, conduite du monitoring, utilisation des données et des échantillons (protection des données), archivage (lieu et date) et destruction, données à introduire directement dans les cahiers d'observation ou « case report forms » (données qui ne sont pas consignées dans les dossiers médicaux)

Références :

- *International Conference on Harmonisation (ICH E6§6)*
(<http://www.ich.org>) (suivre Publications, Guidelines, Efficacy Topics, E6)
- *Swissmedic (Exigences définies par protocoles d'études cliniques initiés par l'investigateur)*
(http://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00089/00282/index.html?lang=fr&download=NHZ_LpZeg7t,lmp6I0NTU042l2Z6ln1ae2IZn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCDdYN4fmym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--)