

SOPAV1.6 : BROCHURE D'INVESTIGATEUR

Rédaction : J. Chabert

Révision : Chabert 03/2011

Approuvé par : J. Desmeules

Signature :



Version : GeV5

Date : 22/03/2011

1. Introduction

La brochure d'investigateur est définie dans la directive des Bonnes Pratiques Cliniques (ICH E6, §7). La brochure d'investigateur est une compilation extensive des données non cliniques et cliniques sur le produit en investigation et pertinentes pour les études chez l'homme.

Son but est de fournir à l'investigateur une compréhension claire des risques possibles et des effets indésirables ainsi que des tests, observations et précautions spécifiques à prendre pendant l'étude clinique. La brochure d'investigateur contient les données connues sur les propriétés chimiques, physiques, pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du produit. Elle aide l'investigateur à reconnaître et à traiter les effets indésirables et les surdosages en se basant sur la pharmacologie du produit et les expériences précédentes.

La nature et l'étendue des informations contenues dans la brochure d'investigateur varient avec le stade de développement du produit étudié. Si le produit est sur le marché et que sa pharmacologie est bien connue, une brochure d'information basique du produit, voire une notice du médicament peuvent suffire à condition de contenir des informations détaillées et courantes sur tous les aspects du produit qui pourraient être importants pour l'investigateur. Si un produit déjà disponible sur le marché est étudié pour une nouvelle indication, une brochure spécifique pour cette nouvelle utilisation doit être préparée, le mode d'utilisation du produit et les risques associés n'étant pas nécessairement les mêmes.

Pour les appareils médicaux, les données de base sur les performances et les informations techniques seront aussi incluses. Le type et l'étendue de la brochure d'investigateur varieront en fonction de l'étape du développement du produit en investigation.

2. But

Définir le contenu de la brochure d'investigateur afin de permettre à l'investigateur de vérifier que les éléments essentiels y figurent.

3. Responsabilités

C'est de la responsabilité du promoteur que de préparer la brochure d'investigateur. En cas d'essai clinique initié par l'investigateur (investigator-initiated), l'investigateur est tenu de créer lui-même le document ; il doit s'assurer de l'existence de données d'investigations non cliniques et cliniques suffisantes sur la sécurité et l'efficacité pour soutenir l'exposition humaine dans l'étude proposée..

Lorsque le médicament est commercialisé, c'est la notice du Compendium Suisse des médicaments de l'année en cours qui fait office de brochure d'investigateur, à la condition que le produit soit utilisé dans l'indication pour laquelle il a été enregistré.

4. Contenu d'une brochure d'investigateur

La brochure d'investigateur comporte les éléments suivants (ICH E6 §7), chacun étant accompagné des références de la littérature si approprié :

Page de titre:

- nom du promoteur
- identification du produit médical en investigation (numéro de recherche, nom générique chimique ou approuvé, nom sous lequel il est commercialisé si permis par le promoteur, la date de la publication de la brochure d'investigateur, le numéro d'édition, numéro de référence et date de l'édition antérieure annulée par la présente édition)

Déclaration de Confidentialité (optionnel) demandant à l'investigateur de considérer la brochure d'investigateur comme un document confidentiel destiné uniquement à l'usage des collaborateurs de l'investigateur et de la commission d'éthique.

Page de signatures (optionnel)

Sections requises dans la brochure d'investigateur :

1. Table des Matières

2. Résumé

N'excédant pas 2 pages, devant comporter les informations connues et importantes (physique, chimique, pharmaceutique, pharmacologique, toxicologique, pharmacocinétique, métabolique et clinique) pour le stade de développement clinique du produit étudié.

3. Introduction :

- le nom chimique (et générique et de commercialisation si permis) du produit étudié
- tous les ingrédients actifs
- la classe pharmacologique du produit étudié et sa position attendue dans cette classe
- les raisons d'effectuer la recherche avec ce produit
- les indications prophylactiques, thérapeutiques ou diagnostiques anticipées
- approche générale à suivre dans l'évaluation du produit étudié

4. Propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques et formulation

- Une description des substances du produit étudié (y compris des formules chimiques et/ou structurales)
- Un résumé des propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques.
- Une description de la formulation qui sera utilisée, y compris des excipients
- Les instructions pour le stockage, la péremption et la manipulation de la forme de dosage
- Toute similitude structurelle avec d'autres produits connus

5. Etudes non-cliniques

La méthodologie et les résultats des études non-cliniques pharmacologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques et plus spécifiquement métaboliques devraient être fournis et leur importance pour le produit étudié et ses possibles effets indésirables chez l'humain discutés. Les informations fournies pourraient inclure les informations suivantes si connues:

- les espèces testées et le nombre et le sexe des animaux de chaque groupe
- l'unité (ex : mg/kg) et l'intervalle de dose du produit testé
- la voie d'administration et la durée d'administration
- la durée du suivi après l'exposition
- Résultats :
 - la nature, la fréquence, la sévérité ou l'intensité des effets pharmacologiques ou toxiques
 - temps pour le début de ces effets et leur durée
 - réversibilité de ces effets
 - dose-réponse

En particulier, il convient de décrire les aspects suivants:

5.1. Pharmacologie non clinique :

- résumé des aspects pharmacologiques du produit étudié et ses métabolites significatifs étudiés chez l'animal (pharmacocinétique et dynamique)
- études qui montrent une activité potentielle thérapeutique (ex : modèles d'efficacité, binding du récepteur et spécificité)
- études qui évaluent la sécurité (notamment sur des organes spécifiques)

5.2. Pharmacocinétique et métabolisme du produit chez les animaux :

- pharmacocinétique, transformation biologique et disponibilité du produit étudié dans les espèces
- absorption, biodisponibilité locale et systémique du produit et de ses métabolites et leur relation avec les résultats pharmacologiques et toxicologiques
- distribution
- métabolisme
- élimination

5.3. Toxicologie :

- espèces utilisées
- dose unique, dose répétée
- carcinogénicité et mutagénicité
- études spéciales (irritation et sensibilisation)
- toxicité reproductive
- toxicocinétique

6. Effets chez les humains

Une discussion sur les effets connus chez les humains du produit étudié devrait être donnée, comprenant des informations sur la pharmacocinétique, le métabolisme, la pharmacodynamie l'efficacité et la sécurité en fonction de la dose, et toute autres activités pharmacologiques identifiées. Les résultats des essais cliniques déjà réalisés ou en cours de réalisation devront être

présentés. Ceci n'est possible que lorsque le produit a dépassé le stade de la première administration chez l'humain.

6.1. Pharmacocinétique et métabolisme du produit chez les humains :

- pharmacocinétique (,absorption, liaison aux protéines du plasma, distribution, métabolisme et élimination)
- biodisponibilité du produit selon la voie d'administration attendue chez l'humain (absolue et/ou relative)
- sous-groupes de population vulnérable et conséquence sur la cinétique et la dynamique (ex : âge extrême, genre, fonction physiologique réduite)
- interactions (ex : interactions produit-produit et influence de la prise alimentaire)
- autres données pharmacocinétiques pharmacodynamique (ex : résultats des études de population obtenus lors d'essais cliniques)

6.2. Sécurité et efficacité :

Un résumé des informations connues sur le produit (y compris de ses métabolites actifs), obtenues dans des essais précédents sur des volontaires sains et/ou des patients concernant:

- la pharmacodynamique sur l'efficacité et sur la sécurité

Ces informations peuvent avoir des implications qui doivent être discutées. Un tableau résumant les effets indésirables observés dans les essais précédents est nécessaire. Il est important de discuter les différences importantes (nature, sévérité ou fréquence) qui peuvent être observées selon les indications ou sous-groupes étudiés.

Les risques possibles et les effets indésirables à anticiper doivent être décrits sur la base d'essais cliniques précédents avec le produit étudié ou avec des produits apparentés. Il est important de définir des précautions à prendre et le suivi adapté pour l'usage du produit étudié.

6.3. Données post-marketing pour un produit déjà commercialisé

Une liste des pays où le produit a été commercialisé ou approuvé doit être fournie. Toute information significative devrait figurer dans la brochure d'investigateur : formulations, dosages, voies d'administration, effets indésirables.

Une liste doit aussi être fournie indiquant les pays où le produit n'a pas reçu d'approbation ou a été retiré du marché

Les données de sécurité de l'exposition post-marketing doivent être présentées

7. Résumé des données et recommandations pour l'investigateur

Cette section doit donner à l'investigateur une compréhension claire des risques et des précautions à prendre ainsi que des recommandations en cas d'effets indésirables et de surdosage.

Références (publications, rapports internes)

Pour les appareils médicaux :

- a) Revue de la littérature
- b) Description de l'appareil, rationnel de son design, concepts scientifiques
- c) Fonction de l'appareil, instructions d'utilisation et/ou d'installation

- d) Performance attendue de l'appareil
- e) Processus de production de l'appareil pour autant que cela concerne la sécurité
- f) Investigations cliniques antérieures et historique du marché
- g) Matériaux utilisés dans l'appareil; résumé des données in vitro, ex vivo et in vivo, études biologiques pré-cliniques, études non-cliniques de laboratoire et études animales
- h) Liste des standards observés, si existants
- i) Déclaration affirmant que l'appareil est conforme aux exigences légales pertinente

4. Mise à jour de la brochure d'investigateur

Le promoteur est responsable de la mise à jour de la brochure d'investigateur qui doit se faire au moins annuellement. Si une information essentielle, en particulier au niveau de la sécurité du produit, apparaît, une mise à jour avancée est nécessaire. Les nouvelles informations apportées par le promoteur ou par l'investigateur doivent être ajoutées à la brochure d'investigateur sous la forme d'encartage. Si une version entièrement nouvelle de la brochure d'investigateur est publiée, le nouveau document sera inclus dans l'Investigator Site File alors que la version antérieure sera conservée mais clairement identifiée comme obsolète. Dans les deux cas, mise à jour ou nouvelle édition, la commission d'éthique sera informée par l'investigateur s'il y a des modifications susceptibles d'influencer l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

5. Dear Investigator Letter (DIL)

Une « Dear Investigator Letter » est une lettre envoyée par le promoteur et contenant des adjonctions urgentes à la brochure d'investigateur (serious adverse events – effets indésirables graves). L'investigateur doit garder cette lettre dans le classeur d'étude et en informer la commission d'éthique en documentant bien la date de réception et le numéro de la DIL.

Références :

- *International Conference on Harmonisation (ICH E6§7)*
(<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>)
(*Good Clinical Practice, E6*)