

Bonnes pratiques cliniques - ICH E6 (R3) – Guide des changements

Vous trouverez dans ce document plus de détails sur les nouveautés et les changements apportés dans la révision 3 des Bonnes pratiques cliniques (BPC) de l'International Council for Harmonisation (ICH).

[Cliquez ici](#) pour consulter le document complet des Bonnes pratiques cliniques en français.

1. LES PRINCIPES DES BPC

Les 13 principes de l'ICH E6 (R2) ont été réorganisés afin de produire **11 principes** plus détaillés.

P1 Droits, sécurité et bien-être des participants

Comprend un contenu encourageant la **sélection représentative des participants** et un sous-point permettant à un **éventail élargi de professionnels de santé** d'être responsables des soins médicaux et des décisions.

P2 Consentement éclairé

Comprend la nécessité d'un **consentement « clair et concis »** et une référence au consentement des **mineurs** et au consentement dans **les situations d'urgence**.

P3 Examen par le comité d'éthique

Confirme la nécessité d'un **examen périodique** par le comité d'éthique.

P4 Solidité scientifique et adaptabilité

Souligne que les essais doivent « refléter les connaissances scientifiques actuelles », ce qui implique un **examen périodique de ces connaissances** afin de déterminer la nécessité d'apporter des modifications.

P5 Personnes qualifiées

Élargit l'**éventail d'exemples de personnel qualifié** nécessaire pour les essais.

P6 Intégrer la qualité dans les essais

Met l'accent sur les concepts d'« **adéquation à l'usage prévu (*fit for purpose*)** » et d'« **éléments essentiels à la qualité (*critical to quality*)** », ainsi que sur la nécessité de mettre en place des **stratégies pour éviter, détecter, traiter les cas de non-conformité graves**.

P7 Conduite proportionnée des essais

Précise que les risques liés aux essais sont des **risques qui vont au-delà de ceux posés par les soins standards**. Exige que les promoteurs **évitent d'imposer une charge inutile** aux participants et aux chercheurs.

P8 Protocoles clairs et réalisables

Précise que les **objectifs scientifiques** doivent être explicitement énoncés et que les **plans d'étude** doivent être réalisables sur le plan opérationnel.

P9 Résultats fiables

Exige des systèmes adaptés à l'usage prévu, y compris la **traçabilité des enregistrements**. Encourage la **transparence des essais**, notamment **l'enregistrement et la communication des résultats** en temps opportun.

P10 Rôles et responsabilités

Comprend la délégation, la supervision, la clarté des rôles et responsabilités ainsi que la documentation appropriée.

P11 Normes BPF

Concerne la **fabrication des produits d'investigation**. Comprend des informations sur la conservation de la qualité, l'étiquetage et l'expédition.

2. CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS APPORTÉS PAR LA RÉVISION 3 DES BPC

a. Pour l'éthique

- Confirmation que les examens par un **comité d'éthique et une autorité réglementaire peuvent être combinés**. (1.1)
- Obligation d'examiner les documents de consentement pour les **essais impliquant des mineurs**. (1.2.2.b)
- Confirmation que les IRB/IEC doivent recevoir un document alternatif (par exemple, un résumé des caractéristiques du produit) lorsqu'une **brochure de l'investigateur** n'est pas requise. (1.2.2 c)
- Confirmation qu'un **remboursement raisonnable des participants** (par exemple, frais de déplacement/d'hébergement) n'est pas coercitif. (1.2.8)
- Définition élargie d'un **membre non professionnel**, désormais toute personne n'appartenant pas aux sciences médicales. (1.3.1 b)
- Veiller à **ne pas exclure inutilement** certaines populations de participants.

b. Pour les chercheurs

Responsabilités

- Précision selon laquelle les investigateurs conservent la décision finale quant à l'adéquation d'un **prestataire de services** (sous-traitant) engagé par le promoteur pour soutenir l'essai. (2.3.1)
- Confirmation que la **formation** (par ex. : les BPC) des personnes qui participent à l'essai doit être adaptée aux activités déléguées qui vont **au-delà de leur formation et de leur expérience habituelle**. (2.3.2)
- **Suppression** de l'obligation d'inclure dans le registre des délégations les **personnes exerçant des activités dans le cadre de la pratique clinique**. (2.3.3)

Soins médicaux et rapports sur la sécurité des participants

- Confirmation que les **professionnels de santé autres que les médecins et les dentistes** peuvent assumer la responsabilité globale des soins médicaux et des décisions liés à l'essai. (2.7.1)
- Précision selon laquelle les **événements médicaux indésirables survenant avant l'administration du produit expérimental** (IP) doivent être signalés au promoteur. (2.7.2a)

Consentement éclairé

- Confirmation de la nécessité **d'établir l'identité des participants**. (2.8.1e)
- Confirmation que le consentement est un processus itératif, révisé en cas d'informations nouvelles (2.8.2).
- Confirmation que des **méthodes électroniques** peuvent être utilisées pour obtenir le consentement. (2.8.7)
- **Flexibilité pour adapter les éléments du consentement**, permettant d'inclure des éléments spécifiques dans la fiche d'information du participant, le cas échéant. Trois éléments de consentement (m, n et v) ont été ajoutés. (2.8.10)
- Précision au sujet du consentement des participants **mineurs** (2.8.12)

Fin de la participation à l'essai

- Suggestion d'inclure dans le protocole des instructions pour **éviter la perte de données déjà collectées lorsque les participants se retirent**, afin d'éviter tout biais. (2.9.1)
- Recommandation relative **au retrait des participants**, exigeant des chercheurs qu'ils explorent les moyens de résoudre les problèmes et encouragent les participants (sans influence induite) à **reconsidérer leur retrait**. (2.9.2)
- Accent mis sur la transparence des essais encourageant les chercheurs à **informer les participants des résultats des essais et du traitement reçu**, le cas échéant. (2.9.3)

Gestion des produits expérimentaux (IP) et levée de l'aveugle

- Précision que le niveau de supervision de **la gestion déléguée des IP dépendra des caractéristiques des IP**. (2.10.3)
- Soutien à d'autres **approches de la gestion des PI** et de la responsabilité dans les essais autorisés. (2.10.4)
- Confirmation que les **PI peuvent être expédiés aux participants** et administrés par le personnel du site de l'investigateur, les participants, les soignants ou les professionnels de santé. (2.10.8)

Randomisation

- Insistance sur le fait que des **systèmes de levée de l'aveugle doivent être mis en place au début de l'essai** afin d'être prêts si la levée de l'aveugle s'avère nécessaire. (2.11)

Dossiers

Des exigences supplémentaires pour l'investigateur/l'établissement sont présentées dans la section 4.

Accent mis sur les **systèmes informatiques** du site, y compris :

- Obligation d'informer le promoteur lorsque l'accès au **système doit être révoqué**. (2.12.10b)
- Obligation de **traçabilité des équipements** destinés aux participants et de formation appropriée à leur utilisation. (2.12.10.d)

Exigences supplémentaires pour les investigateurs :

- **Définir les dossiers sources et les méthodes de saisie** des données avant le début de l'essai. (2.12.2)
- Procéder à des **examens en temps opportun de toutes les données pertinentes**, y compris les données provenant de sources externes ayant une incidence sur l'éligibilité, le traitement ou la sécurité des participants. (2.12.3)
- **Identifier une personne responsable de conserver les dossiers essentiels** pendant la période de conservation et communiquer son nom au promoteur. (2.12.13)

c. Pour le promoteur

Conception et conduite de l'essai

- Exigence d'intégrer la **qualité par la conception** en identifiant les **facteurs critiques** pour la qualité et en mettant en œuvre une gestion proactive des risques. (3.1.2, développé en 3.10).
- Encouragement à la **participation des parties prenantes** (patients, professionnels de santé) lors de la planification de l'essai. (3.1.3).

- Exigence de **minimiser la charge inutile** pour les participants et les investigateurs. (3.1.4)

Ressources du promoteur

- Confirmation que le promoteur dispose de **ressources suffisantes** pour mener l'essai de manière appropriée. (3.2)

Protocole de recherche

- Mention obligatoire des **facteurs de qualité critiques**. (Annexe B.12.1)
- Encouragement à la **clarté** et la **simplicité**.

Accords

- Les rôles, responsabilités et activités doivent être clairement définis et documentés. Lorsque des activités ont été transférées ou déléguées à des prestataires de services, la responsabilité de la conduite de l'essai incombe respectivement au promoteur ou à l'investigateur.
- Confirmation que **les prestataires de services** doivent accepter de signaler les incidents ayant des conséquences sur la sécurité et la fiabilité des données. (3.6.6)
- Précision selon laquelle les **processus de gestion de la qualité des prestataires de services** doivent être adaptés à leur objectif, mais ne doivent pas nécessairement être conçus pour être conformes aux BPC. (3.6.10)
- Confirmation qu'un essai peut avoir **plusieurs promoteurs** et qu'il doit exister des accords documentés relatifs à leurs responsabilités respectives. (3.6.11)

Supervision du promoteur

- Exigence de critères spécifiques à l'essai pour **classer les déviations comme importantes** (3.9.3) et en assurer la surveillance. (3.9.5)
- Confirmation que les **problèmes découlant d'un essai doivent être signalés et suivis en temps opportun**. (3.9.6)
- Prise en compte de la création de **comités d'évaluation des critères d'évaluation**, qui doivent généralement être en aveugle. (3.9.8)

Surveillance

- Adaptation générale aux **principes de qualité** (proportionnalité, surveillances des aspects critiques à la qualité et adaptation au risque). (3.11.4.3)
- Référence à **l'indépendance de la surveillance**. (3.11.4)
- Précision supplémentaire indiquant que la **surveillance centralisée** peut être utilisée comme seule approche de surveillance. (3.11.4.2.b)
- Exigence que les **rapports de surveillance** incluent les conclusions nécessitant une escalade, ainsi que les mesures et les résolutions. (3.11.4.6 c)

Surveillance/déclaration de la sécurité

- Précision selon **laquelle le promoteur doit regrouper les informations pertinentes relatives à la sécurité**, le cas échéant, et inclure les événements médicaux indésirables survenus avant l'administration du produit expérimental. (3.13.1)
- Accent mis sur l'évaluation du **caractère prévisible** et introduction du terme « informations de référence relatives à la sécurité ». (3.13.2.c)
- Remplacement du délai de 7/15 jours pour la notification des **SUSAR** aux investigateurs/CEI/CEI (ICH E2A) par l'obligation de notifier les SUSAR dans un délai « reflétant l'urgence de l'action requise ». (3.13.2.d)
- Confirmation que d'autres modalités de **notification des données de sécurité aux autorités réglementaires, aux comités d'éthique et aux investigateurs sont autorisées**, y compris la notification sélective des données de sécurité dans les essais de phase avancée. (3.13.2 f)

Produit expérimental

- Confirmation que les **promoteurs peuvent faciliter la gestion des IP**, par exemple en organisant leur distribution. (2.10.1)
- Confirmation que les approches fondées sur les **risques pour l'expédition et la distribution** des produits expérimentaux sont acceptables. (3.15.3 a)
- Suppression de l'obligation pour les promoteurs de **conserver des échantillons de produits expérimentaux autorisés non modifiés**. (3.15.3 c vi)

Données et enregistrements

- Une section détaillée décrivant les attentes en matière de **traitement et de gestion des données**, notamment :
 - Une nouvelle liste de 24 points répertoriant les attentes en matière de traitement des données, incluant :
 - Spécification préalable des données à collecter et de la méthode de collecte. (3.16.1.c)
 - Description claire du flux de données, par exemple à l'aide de diagrammes de flux de données. (3.16.1.c)
 - Validation des outils d'acquisition des données avant leur utilisation requise. (3.16.1.d)
 - Formation des chercheurs à l'utilisation des systèmes informatisés. (3.16.1.n)
 - Validation des données par les investigateurs à des étapes prédéterminées. (3.16.1.o)
 - Documentation des étapes de gestion des données avant leur analyse. (3.16.1.p)
 - Processus de signalement des incidents ayant un impact significatif (par exemple, les violations de la sécurité). (3.16.1.w)
- Clarification des attentes lorsque des **systèmes informatiques** sont déployés par les promoteurs et les sites, notamment leur **validation**. (3.16.1)

- Clarification des attentes en matière de **programmation statistique et d'analyse des données**. (3.16.2)
- Confirmation que le délai de **conservation des documents essentiels spécifiques au promoteur** est désormais conforme aux exigences réglementaires applicables. (3.16.3.a)
- Obligation de signaler le **transfert de propriété des documents essentiels**. (3.16.3.c)
- Prise en compte du **chercheur coordinateur en tant que signataire du rapport d'étude clinique**. (3.17.2.b)
- Attentes en matière de **transparence des essais**, notamment l'enregistrement, la communication aux chercheurs des résultats des essais et, dans le cas des essais en aveugle, des informations sur le traitement suivi par leurs participants. (3.17.2.c)

3. APERÇU DES AUTRES SECTIONS

Section 4 : Gouvernance des données

- Nouvelle section fournissant des conseils complets sur l'intégrité, la traçabilité et la sécurité des données, ainsi que sur les systèmes informatiques, traitant à la fois des systèmes déployés par les chercheurs et par les promoteurs.

Annexe A : Brochure de l'investigateur

- Nouveau titre décrivant les informations de référence en matière de sécurité, leur objectif et leur contenu. (A.1.2)

Annexe B : Protocole/Modifications du protocole

Structure globalement inchangée, mais inclut :

- Référence à un éventail plus large de plans d'essais, tels que les essais adaptatifs et les essais parapluie. (B.4.2)
- Mention obligatoire des facteurs de qualité critiques. (B.12.1)

Annexe C : Documents essentiels

- **Suppression d'une durée de conservation** spécifique pour les documents essentiels détenus par l'investigateur/l'établissement. (C.1.3)
- Obligation, le cas échéant, d'inclure dans les documents essentiels les **coordonnées des auteurs, des réviseurs et des approbateurs**. (C.2.1)
- Contenu élargi sur les exigences en matière de **données numériques**, y compris une clarification sur la partie qui conserve les documents originaux et un nouveau cadre pour déterminer le caractère essentiel des documents d'essai. (C.3)
- Inclusion d'un tableau d'exemples.

4. GLOSSAIRE

Nouveaux termes : Assentiment, Outil d'acquisition de données (DAT), Intégrité des données, Métadonnées, Plan de surveillance, Informations de référence sur la sécurité (RSI), Prestataire de services (sous-traitant), Signature.

Termes supprimés : Comité de coordination, Documentation, Investigateur/établissement, Avis (en relation avec les IRB/IEC), Dossier médical original, Procédures opérationnelles standard, Bien-être (des sujets de l'essai).

Terme original dans l'ICH E6 (R2)	Terme modifié dans l'ICH E6 (R3)
Contrat	Accord
Réaction indésirable imprévue à un médicament	Réaction indésirable grave imprévue suspectée (SUSAR)
Documents essentiels (documents)	Enregistrements essentiels (records)
Site d'essai	Site de l'investigateur
Données sources/documents sources	Enregistrements sources
Sujet/sujet de l'essai	Participant à l'essai
Code d'identification du sujet	Code d'identification du participant à l'essai
Sujets vulnérables	Participants vulnérables