

1 Directive pour la réalisation de bons essais 2 cliniques randomisés

3 Table des matières

4	Introduction.....	2
5	Principes de réalisation de bons essais randomisés contrôlés.....	5
6	1. Les bons ECR sont conçus pour produire des réponses scientifiquement valides à des questions	
7	pertinentes.	5
8	Population de l'essai pertinente	5
9	Critères d'évaluation pertinents.....	5
10	Attribution des interventions robuste	6
11	Enregistrement des données proportionné, efficace et fiable	6
12	Taille de l'ECR adéquate	7
13	Observance de l'intervention à l'étude attribuée.....	7
14	Intervention à l'étude masquée ou attribuée en aveugle	7
15	Exhaustivité du suivi	8
16	Mesure des critères d'évaluation pertinents	8
17	Analyse statistique et rapports d'analyse	8
18	Surveillance des données de sécurité d'emploi et d'efficacité émergentes.....	9
19	2. Les bons ECR respectent les droits et le bien-être des participants	10
20	Collaboration avec les personnes et les communautés.....	10
21	3. Les bons ECR sont collaboratifs et transparents	12
22	Collaboration entre les organisations	12
23	Transparence et confiance	12
24	4. Les bons ECR sont conçus pour être faisables dans leur contexte.....	12
25	Environnement et contexte.....	13
26	Utilisation des ressources existantes	13
27	5. Les bons ECR gèrent la qualité de manière efficace et efficiente	13
28	Planification du succès et focalisation sur les problèmes significatifs.....	13
29	Surveillance rationnelle.....	14
30	6. Les bons ECR disposent d'une gouvernance appropriée	14
31	7. Les bons ECR utilisent une approche proportionnée pour la sécurité clinique	15
32	Évaluation des signaux de sécurité provenant d'un ECR	16
33	Évaluation et réponse aux signaux externes de sécurité potentiels.....	17
34	Communication de nouvelles données de sécurité	18
35		

36 Introduction

37 Les essais cliniques randomisés (ECR) contrôlés jouent un rôle central dans l'établissement des
38 preuves nécessaires pour justifier du développement et de la mise en œuvre d'interventions
39 médicales.

40 Cependant, les ECR ne fournissent pas toujours des preuves exploitables. Les raisons peuvent être
41 les suivantes : aucun ECR n'a été réalisé ; les ECR réalisés n'ont pas produit de réponses
42 scientifiquement robustes et cliniquement significatives ; les résultats des ECR n'ont jamais été
43 publiés. Il peut en résulter l'impossibilité d'identifier et utiliser des interventions efficaces, ou la
44 poursuite d'interventions inefficaces, voire dangereuses. Il s'ensuit un gaspillage des ressources,
45 des effets nocifs ou des souffrances inutiles et une perte de confiance en ceux qui développent ou
46 utilisent les interventions médicales. La réalisation de bons ECR doit être facilitée afin de justifier
47 des soins futurs.

48 Il existe d'ores et déjà un certain nombre de directives pour les essais cliniques, mais elles n'ont
49 pas permis de fournir des orientations sur les principes fondamentaux à respecter lors des ECR
50 pour générer des résultats fiables de manière sûre et éthique, quel que soit le contexte. Un grand
51 nombre de ces directives se limitent aux essais cliniques (notamment les essais non randomisés)
52 destinés à générer des données pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché de
53 nouveaux médicaments qu'il convient de soumettre aux autorités réglementaires. Il existe un besoin
54 non satisfait de directives visant à promouvoir les bénéfices propres des ECR, dans tous les
55 contextes, et portant sur les atouts uniques de la randomisation.

56 Le Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques (Good Clinical Trials
57 Collaborative, GCTC) a été créé pour élaborer une nouvelle directive traitant de cette question, et
58 promouvoir sa mise en place. Le GCTC réunit diverses personnes et organisations spécialisées
59 intervenant dans la conception, la réalisation, l'analyse et l'élaboration des rapports des ECR, et
60 dans la mise en application de leurs résultats. Ces entités comprennent celles qui financent,
61 réglementent, conçoivent et réalisent les ECR, celles qui sont responsables des ECR, celles qui
62 sont en charge de l'assurance qualité, celles qui réalisent des audits ou des inspections, les
63 organisations de recherche, les éthiciens, les cliniciens, les participants et les acteurs de la santé
64 communautaire. Elles font intervenir des personnes provenant d'un grand nombre de secteurs
65 (industriel, universitaire, gouvernemental, caritatif, organisations non gouvernementales, groupes de
66 patients et groupes publics) et d'environnements (comprenant les pays à revenu élevé et faible du
67 monde entier).

68 Cette nouvelle directive a été élaborée en respectant les critères suivants :

- 69 • **Elle est basée sur des principes scientifiques et éthiques fondamentaux** et se
70 concentre sur les problèmes qui concernent essentiellement le bien-être des participants
71 aux essais et la fiabilité des résultats des ECR.
- 72 • **Elle est claire, concise, cohérente et proportionnée** au contexte et à l'environnement
73 dans lesquels les ECR sont réalisés, en admettant qu'il existe des risques associés à la fois
74 à la pratique clinique habituelle et à l'absence de preuves fiables des effets d'une
75 intervention.
- 76 • **Elle est tournée vers l'avenir, et encourage l'innovation dans les interventions**
77 **médicales et les méthodes expérimentales**, notamment l'utilisation appropriée des
78 données, des technologies et des concepts de soins de santé de routine.

- 79 • **Elle est flexible, largement applicable, utilisable et durable** dans les multiples aires
 80 thérapeutiques, types d'intervention, phases de développement, schémas d'essais, régions
 81 et espaces temporels.

82 L'objectif de cette directive est d'établir les principes fondamentaux des ECR : quels sont les
 83 critères qui définissent un bon ECR quant à son schéma et son analyse, et sa valeur éthique et
 84 sociale ; et pourquoi il en est ainsi. Cette directive vise à permettre aux personnes responsables
 85 des ECR de déterminer par elles-mêmes comment concevoir et réaliser un ECR en particulier, en
 86 tenant compte du contexte et de l'environnement particuliers qui lui sont associés.

87 Cette directive porte exclusivement sur les **essais cliniques randomisés**. La plupart des
 88 interventions médicales ont des effets légers ou modérés sur la santé et les pathologies.
 89 Cependant, même des améliorations modérées de la santé peuvent s'avérer importantes pour les
 90 personnes qui en bénéficient, à la condition que les bénéfices éventuels ne soient pas entravés par
 91 des effets négatifs. Afin d'établir de manière fiable si une intervention médicale exerce un effet
 92 léger, il est nécessaire que les biais et les erreurs aléatoires modérés inhérents à la conception de
 93 l'essai soient tous faibles comparativement à l'effet thérapeutique attendu. Il est pour cela
 94 nécessaire d'associer les quatre éléments suivants :

- 95 • **Une randomisation sans connaissance préalable de l'attribution des interventions** :
 96 afin de garantir *l'absence de biais modérés* en s'assurant que les groupes comparés sont
 97 aussi similaires que possible sous tous leurs aspects, à part les interventions à l'étude. Par
 98 conséquent, toutes les différences observées dans les résultats cliniques entre les groupes
 99 seront soit dues à l'effet de l'intervention à l'étude, soit dues au hasard.
- 100 • **Une taille d'échantillon adéquate** : afin de garantir l'absence d'*erreurs aléatoires*
 101 *modérées* (c.-à-d. l'effet du hasard).
- 102 • **Une évaluation non biaisée des critères d'évaluation** : c'est-à-dire non influencée par la
 103 connaissance de l'attribution des interventions.
- 104 • **Des analyses en intention de traiter** : afin de comparer les critères d'évaluation en
 105 fonction de l'intervention attribuée au bras dans lequel chaque participant a été attribué lors
 106 de la randomisation, **sans mettre l'accent sur les sous-groupes déduits des données**.

107 Cette directive est **destinée à soutenir l'ensemble des personnes et organisations participant**
 108 à la planification, la réalisation, l'analyse, la supervision, l'interprétation et le financement de **tous**
 109 **les essais dans lesquels une randomisation est utilisée afin d'évaluer les effets d'une**
 110 **intervention médicale quelconque, quels que soient l'objet et le contexte**. Cela comprend, par
 111 exemple :

112 **Tous les schémas** : notamment les comparaisons de deux interventions ou plus (dont l'une peut
 113 ne fournir aucune intervention supplémentaire active par rapport à la pratique habituelle) ; en
 114 aveugle ou non ; en groupes parallèles, en grappes, croisées ou selon un autre schéma.

115 **Toutes les interventions médicales** : thérapies pharmaceutiques et biologiques ; dispositifs
 116 médicaux ; procédures chirurgicales ; vaccins ; mesures nutritionnelles ; interventions cognitives,
 117 comportementales et psychologiques ; approches numériques et de santé publique.

118 **Tous les objectifs** : détermination de la sécurité d'emploi et de l'efficacité d'interventions nouvelles
 119 et existantes ; soumissions réglementaires ; évaluations de technologies de santé ; stratégies de
 120 santé publique.

121 **Tous les contextes** : notamment tous les contextes géographiques, économiques ou sociétaux ; et
122 tous les contextes comprenant les ECR menés au sein d'établissements de santé, d'établissements
123 de soins primaires ou communautaires ; ou menés directement avec le participant.

124 **Tous les rôles** : notamment les chercheurs et les cliniciens ; les groupes de patients et les groupes
125 publics (notamment les participants aux essais) ; les autorités de réglementation et autres
126 organismes gouvernementaux ; les comités d'éthique et les comités de protection des personnes ;
127 les organismes de financement ; les promoteurs des essais (universitaires et pharmaceutiques) ;
128 l'industrie des soins de santé et les entités qui réglementent ou réalisent les audits et autres tâches
129 d'assurance qualité.

130 **Comment utiliser cette directive**

131 Ce document présente les **principes fondamentaux** de réalisation de bons ECR. Un **glossaire**
132 **complémentaire** est également en développement pour expliquer les termes fréquemment utilisés
133 dans cette directive. Des **exemples illustratifs** des principes sont également en préparation pour
134 mieux comprendre la manière dont cette directive peut être utilisée en pratique.

135 Principes de réalisation de bons essais randomisés contrôlés

136 Dans cette directive, l'adjectif « bon » doit être compris de la façon suivante : informatif, éthique et
 137 efficace. Les principes suivants, considérés globalement, regroupent les qualités d'un essai bien
 138 programmé, bien mené et cliniquement significatif. Les méthodes et approches nécessaires pour
 139 atteindre ces qualités différeront plus ou moins d'un essai à l'autre, mais elles sont universellement
 140 valides.

141 1. Les bons ECR sont conçus pour produire des réponses scientifiquement 142 valides à des questions pertinentes.

143 Les ECR doivent contribuer à résoudre d'importantes incertitudes concernant les effets des
 144 interventions médicales. En fonction du contexte, les résultats peuvent être nécessaires pour
 145 déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le développement ou d'évaluer de manière plus
 146 approfondie l'intervention ; ou pour justifier directement une autorisation de mise sur le marché, une
 147 directive clinique et/ou une politique de santé. Dans tous les cas, toute incertitude persistant à la fin
 148 de l'ECR doit être suffisamment réduite pour que des décisions pertinentes puissent être prises.

149 Les bons ECR présentent les caractéristiques suivantes :

150 Population de l'essai pertinente

151 *Message important* : les critères d'éligibilité doivent être adaptés à la question à laquelle l'ECR
 152 prévoit de répondre. Les critères d'inclusion doivent définir une population pour laquelle
 153 l'intervention évaluée est pertinente et ne doivent pas être indûment restrictifs. Les critères
 154 d'exclusion doivent viser à identifier les personnes dont la participation à l'essai les exposerait à un
 155 risque indu par rapport à un bénéfice potentiel quelconque (p. ex., sur la base de leurs antécédents
 156 médicaux ou de leurs traitements concomitants) ou pour lesquelles les bénéfices sont déjà bien
 157 établis. Tous les efforts doivent être faits pour inclure une population large et variée (p. ex. de sexe,
 158 d'âge, d'ethnicité et de diversité socio-économique appropriés), sauf s'il existe une justification
 159 médicale ou scientifique forte de procéder autrement.

160 *Pourquoi cela est important* : les critères d'inclusion augmentent la signification des résultats et
 161 permettent d'évaluer s'il existe des preuves satisfaisantes que les effets (bénéfiques ou nocifs)
 162 et/ou l'acceptabilité d'une intervention ou son application diffèrent dans un sous-groupe particulier.
 163 En incluant une population de participants large et variée, tout en enregistrant les principales
 164 caractéristiques de chaque participant (p. ex. caractéristiques génétiques, démographiques ou
 165 médicales spécifiques), il sera possible d'évaluer s'il existe des différences significatives dans les
 166 effets d'une intervention entre ces sous-groupes.

167 Critères d'évaluation pertinents

168 *Message important* : les critères d'évaluation des ECR doivent être pertinents pour les participants à
 169 l'essai et la question traitée. Ces critères d'évaluation doivent mesurer ou évaluer de manière fiable
 170 ce qu'ils sont destinés à mesurer (c.-à-d. être validés pour leur utilisation prévue). Les critères
 171 d'évaluation peuvent inclure divers types d'évaluations, notamment des paramètres physiologiques,
 172 des scores symptomatiques, des résultats rapportés par les patients, des statuts fonctionnels, des
 173 événements cliniques ou l'utilisation de soins de santé.

174 *Pourquoi cela est important* : les critères d'évaluation d'un essai doivent être sensibles aux effets
175 anticipés de l'intervention, pertinents pour la question à l'étude, applicables (généralisables) et
176 significatifs pour la population concernée. Le choix des critères d'évaluation peut varier en fonction
177 de l'étendue des connaissances antérieures (p. ex. évaluer tout d'abord les effets sur l'imagerie et
178 les marqueurs biologiques, et ultérieurement les effets sur les résultats cliniques).

179 **Attribution des interventions robuste**

180 *Message important* : une randomisation correcte nécessite à la fois de créer un calendrier
181 d'attribution imprévisible et de masquer (dissimuler) l'attribution de l'intervention avant le point de
182 randomisation. Il doit être impossible de prévoir à l'avance l'intervention à l'étude à laquelle un
183 participant ou un groupe de participants (p. ex. hôpital ou ville dans un ECR en grappes) est
184 susceptible d'être attribué, de telle sorte que les investigateurs, les prestataires de soins de santé
185 impliqués et les participants potentiels n'aient pas connaissance de l'attribution des interventions à
186 venir.

187 *Pourquoi cela est important* : une randomisation correcte permet des comparaisons bilatérales et
188 écarte les biais modérés, en s'assurant que les groupes comparés dans le cadre d'un essai sont
189 aussi similaires que possible sous tous les aspects, à part l'intervention à l'étude. Cela signifie que
190 les différences observées par la suite dans les résultats cliniques entre les groupes sont dues soit à
191 l'effet du hasard, soit à la différence d'intervention à l'étude. Des mesures supplémentaires,
192 notamment la stratification ou la minimisation, peuvent être utilisées pour réduire l'ampleur des
193 différences aléatoires entre les groupes d'intervention, à la condition qu'elles n'aient pas comme
194 conséquence de pouvoir prévoir l'attribution des interventions. L'absence de dissimulation adéquate
195 de l'attribution avant la randomisation peut conduire à un biais de sélection (c.-à-d. que la décision
196 d'inclure un participant particulier dans un essai peut être influencée par le fait de connaître
197 l'intervention qu'il est susceptible de recevoir).

198 **Enregistrement des données proportionné, efficace et fiable**

199 *Message important* : le recueil des données doit porter sur tous les aspects nécessaires pour
200 évaluer et interpréter les résultats de l'essai selon les dispositions spécifiées dans le protocole, et
201 ne doit pas être excessif. L'approche de recueil des données retenue peut être influencée par des
202 considérations telles que la disponibilité, la pertinence et l'utilisabilité des données, ainsi que par la
203 mesure dans laquelle les données recueillies sont suffisamment complètes, détaillées et
204 opportunes.

205 Les outils et méthodes utilisés pour le recueil, le stockage, l'échange et la disponibilité des données
206 doivent permettre à l'ECR d'être mené selon le schéma retenu, de respecter la vie privée et la
207 sécurité, et de permettre des analyses fiables et cohérentes. Les technologies numériques et les
208 données de soins de santé de routine peuvent apporter des moyens différents et complémentaires
209 d'enregistrer les données des participants et de leur santé à l'inclusion dans l'essai, pendant
210 l'intervention initiale et la période de suivi, et pendant plusieurs années après.

211 *Pourquoi cela est important* : un recueil de données disproportionné entraîne des pertes de temps
212 et de ressources, et détourne de l'objectif de l'ECR. Le choix de la méthode utilisée pour recueillir
213 les données peut avoir une importance sur la fiabilité et la faisabilité de l'essai. L'utilisation de
214 normes de données permet d'assurer la qualité et l'intégrité des données. L'utilisation des
215 technologies numériques et des données de soins de santé de routine peut améliorer la signification
216 et l'exhaustivité des données recueillies (p. ex. en réduisant les pertes de suivi).

217 **Taille de l'ECR adéquate**

218 *Message important* : un ECR doit présenter une taille et une puissance statistique suffisantes pour
219 évaluer de manière robuste la question qu'il est destiné à traiter.

220 *Pourquoi cela est important* : afin que les effets modérés des interventions médicales puissent être
221 détectés ou réfutés de manière fiable, il faut, en plus de la randomisation (destinée à minimiser les
222 biais modérés), que les erreurs aléatoires soient faibles comparativement à l'ampleur anticipée de
223 l'effet de l'intervention. La seule manière de garantir l'absence d'erreurs aléatoires modérées est de
224 réaliser l'essai sur un nombre suffisamment important de participants. L'une des principales
225 techniques permettant d'obtenir des preuves randomisées à une échelle suffisamment grande est
226 de réaliser des ECR de manière aussi simple que possible en utilisant une méthodologie
227 rationalisée. Cependant, il existe des scénarios dans lesquels il est inapproprié ou difficile de
228 randomiser un nombre important de participants, notamment les essais portant sur des
229 interventions dans des maladies rares. Dans ce type d'essai, il peut être utile de sélectionner un
230 critère d'évaluation adapté, pour lequel il est prévu que l'ampleur de l'effet soit plus importante
231 (p. ex. un biomarqueur physiologique ou d'imagerie). Il est également possible de réduire les
232 erreurs aléatoires par les analyses statistiques réalisées (p. ex. les analyses d'un critère
233 d'évaluation continu ajustées par rapport aux valeurs initiales de ce critère augmentent
234 généralement la puissance statistique par rapport à une analyse réalisée sur des valeurs moyennes
235 de suivi ou sur des variations moyennes de taux).

236 **Observance de l'intervention à l'étude attribuée**

237 *Message important* : tous les efforts doivent être faits pour faciliter et encourager l'observance de la
238 ou des interventions attribuées.

239 *Pourquoi cela est important* : si les participants à l'essai auxquels une intervention active a été
240 attribuée ne la reçoivent pas tel que cela est programmé, ou si les participants à l'essai attribués au
241 groupe de contrôle (p. ex. placebo ou soins standard) commencent à recevoir l'intervention active,
242 alors le contraste entre les deux groupes de l'essai sera moindre. Il s'ensuivra une réduction de la
243 puissance statistique de l'évaluation des différences (effets bénéfiques ou nocifs) entre les
244 interventions (et il est plus probable que cela conduise faussement à une absence de différence
245 significative entre les interventions, alors qu'une différence significative existait bel et bien).

246 **Intervention à l'étude masquée ou attribuée en aveugle**

247 *Message important* : connaître l'intervention à l'étude attribuée peut influencer le comportement des
248 participants, des personnes qui les soignent ou des personnes mesurant les critères d'évaluation de
249 l'essai, entraînant ainsi des conclusions fausses ou non fiables à propos de l'impact de
250 l'intervention. Soumettre les participants, les investigateurs, les prestataires de soins de santé et les
251 personnes mesurant les critères d'évaluation à une procédure en aveugle (c.-à-d. leur masquer
252 [dissimuler] l'intervention attribuée) contribue à empêcher ce type de problème.

253 *Pourquoi cela est important* : dans certains ECR, connaître l'intervention attribuée peut influencer la
254 nature et l'intensité de la prise en charge clinique, le signalement des symptômes ou l'évaluation
255 des statuts fonctionnels ou des résultats cliniques (en particulier s'ils ne sont pas objectifs, par
256 exemple le décès). Cela peut être évité en utilisant des placebos ou des interventions factices, ou
257 en s'assurant que les personnes ou les systèmes responsables de l'évaluation des résultats
258 cliniques des participants n'ont pas connaissance de l'attribution des traitements. Cette toute

259 dernière condition est particulièrement importante pour les essais dans lesquels une procédure
260 d'attribution de l'intervention en aveugle n'est pas faisable ou souhaitable.

261 **Exhaustivité du suivi**

262 *Message important* : les critères d'évaluation des participants doivent être mesurés tout au long de
263 l'ECR, que les participants à l'essai continuent ou non à recevoir l'intervention attribuée (p. ex. à
264 cause d'effets indésirables perçus ou réels de l'intervention). Dans certains cas, il peut être
265 approprié de poursuivre le suivi pendant plusieurs années après la fin de l'essai.

266 *Pourquoi cela est important* : un suivi continu de tous les participants randomisés (même si certains
267 cessent de prendre l'intervention attribuée) permet de maintenir la comparaison bilatérale induite
268 par le processus de randomisation. Une interruption prématurée du suivi et l'exclusion de
269 participants après la randomisation doivent par conséquent être évitées, dans la mesure où cela
270 peut induire un biais systématique, en particulier si le type de patients exclus d'un groupe
271 d'intervention est différent du type de patients exclus d'un autre groupe. Un suivi incomplet peut
272 réduire la puissance statistique d'un ECR (c.-à-d. la possibilité de distinguer des différences entre
273 les interventions) et sous-estimer les effets réels (bénéfiques ou nocifs) de l'intervention.

274 Un suivi prolongé peut favoriser la détection d'effets bénéfiques ou nocifs de l'intervention à l'étude
275 pouvant persister ou survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la comparaison randomisée
276 initiale.

277 **Mesure des critères d'évaluation pertinents**

278 *Message important* : les procédures de mesure des critères d'évaluation de l'essai doivent être les
279 mêmes pour tous les groupes de randomisation. Cela concerne la fréquence d'évaluation et la
280 méthode utilisée pour mesurer les critères d'évaluation. Des précautions particulières doivent être
281 prises pour s'assurer que les *personnes* chargées de mesurer les critères d'évaluation de l'essai et
282 de clarifier ou valider les valeurs obtenues ne sont pas influencées par la connaissance de
283 l'intervention attribuée (c.-à-d. réalisent les mesures des critères d'évaluation en aveugle). De
284 même, les *méthodes* d'acquisition, de traitement et d'association des sources d'information (p. ex.
285 pour définir les caractéristiques ou les résultats cliniques des participants) doivent être conçues et
286 appliquées sans avoir connaissance de l'attribution individuelle des interventions ou des résultats
287 de l'essai après levée de l'aveugle.

288 *Pourquoi cela est important* : si les méthodes utilisées pour mesurer les critères d'évaluation et
289 clarifier et valider les valeurs obtenues diffèrent entre les interventions attribuées, les résultats
290 peuvent être biaisés dans un sens ou un autre, entraînant des conclusions incorrectes sur l'effet
291 réel de l'intervention. Par conséquent, l'approche utilisée pour évaluer ce qui se produit chez les
292 participants doit être la même, quelle que soit l'intervention attribuée ; et les personnes établissant
293 des jugements sur la survenue ou la nature d'événements ne doivent pas avoir connaissance de
294 l'intervention attribuée à chaque participant, ou de caractéristiques comme les résultats individuels
295 des examens biologiques réalisés, ce qui pourrait permettre de deviner l'intervention attribuée.

296 **Analyse statistique et rapports d'analyse**

297 *Message important* : les résultats de l'essai doivent être analysés conformément aux dispositions du
298 protocole et au plan d'analyse statistique préspecifié, et toutes les analyses post hoc doivent être
299 clairement identifiées comme telles. Les principales analyses doivent suivre le principe de l'intention
300 de traiter, c'est-à-dire que les résultats doivent être comparés selon le bras d'intervention auquel les

301 participants ont été initialement attribués lors de la randomisation, que les participants aient par la
302 suite reçu ou non l'intervention attribuée, quel que soit le degré de respect des procédures de suivi
303 post-randomisation par les participants.

304 Les analyses de sous-groupes doivent être interprétées avec précaution, en particulier si elles ne
305 sont pas préspecifiées ou si elles sont nombreuses (préspecifiées ou non). D'une manière générale,
306 toutes les caractéristiques pronostiques qui doivent être utilisées dans les analyses des effets de
307 l'intervention dans les ECR doivent être enregistrées (ou les échantillons collectés) de manière
308 irréversible avant la randomisation.

309 *Pourquoi cela est important* : des analyses statistiques de haute qualité sont essentielles pour la
310 fiabilité des résultats des ECR. Les analyses doivent être préspecifiées de telle sorte qu'elles ne
311 soient pas déclenchées ou biaisées par la connaissance des résultats des ECR.

312 L'analyse de tous les participants en fonction de l'intervention qui leur a été initialement attribuée
313 (analyse en « intention de traiter ») est importante, car même dans le cas d'un essai correctement
314 randomisé, un biais peut être introduit par inadvertance par l'exclusion post-randomisation de
315 certains patients (notamment ceux qui ne prennent pas correctement le traitement à l'étude).

316 Des analyses supplémentaires peuvent également être réalisées. Par exemple, pour la description
317 de la fréquence d'un effet indésirable spécifique, il peut être justifié d'enregistrer son incidence
318 uniquement chez les participants ayant reçu l'intervention active, dans la mesure où des
319 comparaisons strictement randomisées peuvent ne pas être nécessaires pour évaluer des effets
320 dont l'ampleur est égale à un facteur 2 ou plus versus comparateur. Cependant, pour l'évaluation
321 d'effets *modérés* sur le critère d'évaluation principal, des analyses « en cours de traitement » ou
322 « selon le protocole » peuvent être trompeuses, et les analyses en « intention de traiter » sont
323 généralement plus fiables pour déterminer s'il existe une réelle différence entre les effets des
324 interventions attribuées.

325 L'une des sources les plus importantes de biais d'analyse provient d'une focalisation indue sur une
326 partie des preuves (c.-à-d. des analyses de sous-groupes déduits des données). Ceci est dû au fait
327 que des différences apparentes entre les effets thérapeutiques de différents sous-groupes de
328 participants à l'essai sont souvent uniquement le produit de l'effet du hasard. Les sous-groupes
329 doivent par conséquent être pertinents, limités en nombre et préspecifiés. L'analyse des résultats
330 de sous-groupes déterminés par des caractéristiques post-randomisation doit être évitée, car si la
331 valeur enregistrée de certaines caractéristiques est (ou est susceptible d'être) affectée par
332 l'intervention à l'étude, alors les comparaisons au sein des sous-groupes définis par ce facteur
333 pourraient être biaisées. Si les sous-groupes ne sont pas interprétés avec précaution, certaines
334 personnes pourront être traitées de manière inappropriée (et recevoir une intervention inefficace ou
335 dangereuse) ou ne pas être traitées à tort (et ne pas recevoir une intervention qui pourrait leur être
336 bénéfique).

337 **Surveillance des données de sécurité d'emploi et d'efficacité émergentes**

338 *Message important* : un comité de surveillance des données (CSD) indépendant constitue un
339 moyen fiable d'évaluer les données de sécurité d'emploi et d'efficacité d'un ECR en cours.

340 *Pourquoi cela est important* : toutes les personnes participant à la conception, à la réalisation et à la
341 surveillance d'un ECR en cours doivent rester soumises à une procédure en aveugle concernant les
342 données émergentes, ceci jusqu'à la fin de l'essai, de façon à ne pas introduire de biais dans les
343 conclusions (p. ex. en interrompant l'essai prématurément si les résultats apparaissent par hasard

344 favorables). Un CSD doit comprendre des membres ayant de solides compétences dans l'analyse
 345 et l'interprétation des données émergentes. Un CSD peut examiner à la fois les données d'efficacité
 346 et de sécurité d'emploi, et conseiller les organisateurs de l'ECR lorsqu'il apparaît des preuves
 347 manifestes en faveur d'une modification de protocole ou de procédures, ou en faveur de
 348 l'interruption d'un ou plusieurs aspects de l'essai. Cette situation peut être due à la mise en
 349 évidence d'un bénéfice, d'un effet nocif ou d'une futilité (lorsque la poursuite de l'essai ne devrait
 350 apporter aucune nouvelle donnée significative). Dans la formulation de telles recommandations, un
 351 CSD doit prendre en compte à la fois les analyses non soumises à l'aveugle de l'ECR et les
 352 données d'autres sources (y compris les publications d'autres essais). Certains essais ne
 353 nécessitent pas de CSD (p. ex. s'il est bien connu que l'intervention présente un risque minime
 354 d'effet nocif, ou si l'essai est de courte durée et ne serait pas modifié quelles que soient les
 355 données intermédiaires).

356

357 **2. Les bons ECR respectent les droits et le bien-être des participants**

358 Toutes les personnes en charge des ECR partagent la responsabilité d'instaurer et de maintenir la
 359 confiance des organisations et des communautés cliniques partenaires, des participants et du grand
 360 public. La confiance peut être entamée si les ECR ne sont pas suffisamment pertinents, impartiaux,
 361 transparents et respectueux des droits, intérêts, préoccupations et valeurs de toutes les personnes
 362 concernées (en particulier des participants aux ECR ou des patients dont les soins seront
 363 influencés par les résultats des ECR).

364 **Collaboration avec les personnes et les communautés**

365 *Message important* : les participants potentiels et/ou les membres de la communauté concernée
 366 apportent des contributions profitables à la conception, à l'exécution et à l'interprétation des ECR.

367 *Pourquoi cela est important* : la participation des patients et du public peut jouer un rôle essentiel
 368 pour : affiner et prioriser les questions de recherche ; évaluer l'acceptabilité et la faisabilité des
 369 ECR ; sélectionner des critères d'évaluation pertinents et significatifs pour la population ciblée ;
 370 développer le schéma et les procédures des ECR ; optimiser la nature et la communication des
 371 données ; et encourager le dialogue à propos de l'accès aux interventions médicales qui ont
 372 démontré une efficacité. Travailler en collaboration avec les personnes et les communautés doit
 373 permettre d'augmenter la confiance et le respect, tout en diminuant de manière significative le
 374 risque d'exclusion de groupes importants, ou l'omission ou la mauvaise compréhension des besoins
 375 de populations locales ou de secteurs locaux.

376 **Communication appropriée avec les participants**

377 *Message important* : à toutes les étapes d'un ECR (avant, pendant et après), des informations
 378 pertinentes et faciles à comprendre doivent être communiquées aux participants à l'essai, en
 379 équilibrant avec soin la nécessité d'informer et le risque d'une saturation d'informations, et en
 380 prenant en compte le contexte clinique. Les informations doivent être fournies de manière claire,
 381 dans un langage et un format qui sont adaptés au public destinataire.

382 *Pourquoi cela est important* : fournir des informations pertinentes en temps utile aux participants, au
 383 cours de l'essai, facilite une recherche éthique, au bénéfice à la fois des participants et de la qualité
 384 des résultats de l'essai. Il est essentiel que les participants potentiels à un essai ou inclus dans un
 385 essai soient informés de manière appropriée. Toutefois, fournir des détails excessifs ou exhaustifs

386 peut être contre-productif, et venir submerger, troubler ou déconcerter les participants potentiels.
387 Des précautions doivent être prises pour communiquer de manière effective et permettre une
388 discussion utile. L'approche adéquate peut être influencée par différents problèmes, notamment
389 cliniques.

390 **Consentement pertinent**

391 *Message important* : le processus de consentement à l'essai doit être clairement expliqué aux
392 participants potentiels à l'essai, ainsi que les raisons pour lesquelles l'essai est réalisé, les
393 questions que l'essai cherche à résoudre, ce que cela implique pour les participants, et les
394 bénéfices potentiels et les risques de leur participation à l'essai. L'ampleur, la nature et le moment
395 de la communication des informations fournies pour éclairer la décision de consentement doivent
396 être guidés par le niveau des risques supplémentaires et l'engagement que la participation à l'ECR
397 implique, par rapport aux risques liés aux soins cliniques habituels ou aux circonstances auxquelles
398 la même personne serait normalement confrontée. Les informations fournies doivent principalement
399 porter sur les besoins et les attentes du participant, plutôt que sur l'organisation ou les personnes
400 réalisant l'ECR. Les modèles et méthodes visant à obtenir et maintenir un consentement, et la
401 communication qui s'y rapporte doivent être adaptés à l'ECR concerné.

402 *Pourquoi cela est important* : un consentement valide doit être éclairé, volontaire et accordé en
403 toute connaissance de cause. Il faut toutefois souligner que, pour certains essais et dans certaines
404 situations individuelles, un consentement peut ne pas être nécessaire. Dans ces cas-là, les risques
405 doivent être minimes, et la participation à l'essai ne doit constituer aucun fardeau supplémentaire
406 pour le participant. L'essai proposé doit être mis en contexte en la comparant avec les soins
407 habituels qu'un participant éventuel pourrait recevoir en dehors de l'essai. Une documentation du
408 consentement excessivement longue ou chargée de termes juridiques ou techniques doit être
409 évitée.

410 **Modification du consentement**

411 *Message important* : les participants doivent être libres de retirer ou de modifier la nature de leur
412 consentement, mais des précautions doivent être prises pour déterminer la signification sous-
413 jacente de ces décisions individuelles.

414 *Pourquoi cela est important* : le terme de « retrait du consentement » peut signifier différentes
415 choses selon les personnes. Des participants peuvent par exemple souhaiter arrêter de recevoir
416 l'intervention à l'étude. D'autres participants peuvent vouloir arrêter de venir aux visites de l'essai en
417 personne (mais peut-être accepter d'être contactés par téléphone ou de fournir des informations sur
418 leurs résultats cliniques par l'intermédiaire de leur médecin habituel ou de systèmes de données de
419 santé de routine). Enfin, des participants peuvent ne plus souhaiter que leurs échantillons
420 biologiques soient analysés ou conservés, ou que leurs données soient traitées ou communiquées.
421 Si les raisons du retrait du consentement ne sont pas convenablement identifiées, et que le
422 « retrait du consentement » est considéré de manière préjudiciable comme signifiant un retrait
423 complet de l'essai, les participants peuvent être perdus de vue totalement ou partiellement de
424 manière injustifiée ou non intentionnelle.

425 **Conséquences d'une modification du consentement**

426 *Message important* : les droits d'un participant individuel de retirer son consentement à l'utilisation
427 des données de l'essai ayant déjà été collectées doivent être mis en balance avec les exigences
428 scientifiques et éthiques.

429 *Pourquoi cela est important* : il peut être approprié de garder les données qui ont déjà été collectées
430 disponibles pour analyse afin de démontrer ou de préserver l'intégrité de l'essai. Les personnes
431 impliquées dans un essai et celles dont les soins sont influencés par les résultats de l'essai doivent
432 pouvoir être certaines que les données sont valides, et qu'elles n'ont pas été modifiées de manière
433 non intentionnelle, délibérée ou malveillante. La suppression de données peut entraîner des
434 résultats non fiables ou non concluants, avec des conséquences en matière d'éthique et de sécurité
435 clinique pour les participants poursuivant l'essai et pour les patients allant recevoir des soins à
436 l'avenir.

437

438 **3. Les bons ECR sont collaboratifs et transparents**

439 **Collaboration entre les organisations**

440 *Message important* : il est important que les interactions entre les personnes de différentes
441 organisations, notamment entre celles qui disposent d'importants moyens, quels qu'ils soient, et
442 celles qui disposent de peu de moyens, et entre les secteurs commerciaux, universitaires et
443 médicaux, soient impartiales et respectueuses des intérêts, préoccupations et valeurs de
444 l'ensemble des personnes concernées, notamment des participants à l'essai et des communautés
445 dont ils sont originaires.

446 *Pourquoi cela est important* : travailler en collaboration permet de partager les idées et les
447 compétences, et peut maximiser l'utilisation des ressources et augmenter l'efficacité.

448 **Transparence et confiance**

449 *Message important* : les essais cliniques doivent être enregistrés dès le début sur une base de
450 données des essais accessible au public. Rendre publiques les autres informations sur l'essai (y
451 compris le protocole de l'essai) est fortement recommandé. Lorsque l'ECR est achevé, les rapports
452 de l'essai doivent être mis à la disposition du public, et doivent décrire le schéma, les méthodes et
453 les résultats de l'essai de manière claire et transparente. Il peut être utile que ces rapports soient
454 disponibles dans des formats permettant à des lecteurs aussi bien professionnels que profanes de
455 comprendre et d'interpréter les résultats. La notification des résultats aux participants et au public
456 nécessite des approches différentes de celles qui sont utilisées pour la communication des résultats
457 à la communauté clinique et scientifique. Le partage des données doit être rendu possible dans des
458 délais convenables, si cela est acceptable sur les plans éthique et scientifique, et si cela est
459 réalisable.

460 *Pourquoi cela est important* : la transparence et le partage des informations concernant les
461 interventions médicales contribuent à alimenter les connaissances, à instaurer et maintenir la
462 confiance, et à rassurer les participants à l'ECR mais aussi les non-participants. La communication
463 des résultats de l'essai (quels qu'ils soient) est essentielle pour orienter les recherches futures et
464 réduire la répétition d'efforts inutiles (qui gaspillent les ressources). Une bonne communication peut
465 également contribuer à d'autres efforts et ainsi encourager des collaborations potentielles et
466 augmenter la participation éclairée aux ECR.

467

468 **4. Les bons ECR sont conçus pour être faisables dans leur contexte**

469 **Environnement et contexte**

470 *Message important* : lors de la conception et de la mise en œuvre des ECR, les caractéristiques des
 471 environnements dans lesquels les ECR se déroulent doivent être identifiées et prises en compte,
 472 notamment les besoins de santé et les préférences des communautés, et leur compréhension des
 473 essais cliniques, en sollicitant de manière appropriée les patients et le public.

474 *Pourquoi cela est important* : des ECR pertinents et accessibles auront davantage de chances de
 475 recruter un nombre suffisant de participants. Une sollicitation appropriée des patients et du public et
 476 une bonne information des communautés concernées contribuent à favoriser un recrutement
 477 efficace et l'adoption ultérieure des résultats.

478 **Utilisation des ressources existantes**

479 *Message important* : les ECR doivent être adaptés afin d'être réalisables au sein des infrastructures
 480 disponibles dans les environnements concernés. Cette précaution comprend l'utilisation optimale
 481 des ressources et des infrastructures préexistantes, notamment l'utilisation de l'expertise, des
 482 compétences, des normes professionnelles et des mécanismes de contrôle de la qualité associés
 483 aux pratiques des soins de santé de routine. Si toutes les personnes participant à la réalisation d'un
 484 ECR doivent être qualifiées quant à leur éducation, leur formation et leur expérience pour réaliser
 485 leurs tâches respectives, il doit également être souligné que de nombreux aspects de la réalisation
 486 d'un essai clinique correspondent à des soins de routine, et ne nécessitent pas de formation, de
 487 procédures ou de contrôles supplémentaires.

488 *Pourquoi cela est important* : les ECR ne doivent pas gaspiller le temps des équipes et des
 489 participants, les interventions à l'étude et les fournitures médicales, l'énergie ou les ressources
 490 environnementales. Les atouts et les dispositifs de sécurité existants des systèmes de routine ne
 491 doivent pas être dupliqués ou modifiés sans justification détaillée. Plus les procédures des essais
 492 sont proches de la pratique de routine (pour les participants et les équipes), plus elles auront de
 493 chances d'être réalisées de manière efficace et efficiente, et plus le risque d'erreur sera faible,
 494 améliorant ainsi la qualité.

495

496 **5. Les bons ECR gèrent la qualité de manière efficace et efficiente**497 **Planification du succès et focalisation sur les problèmes significatifs**

498 *Message important* : une bonne qualité doit être visée de manière prospective lors de la conception
 499 et de la mise en œuvre des ECR, plutôt que de vouloir essayer de détecter rétrospectivement les
 500 problèmes après qu'ils sont survenus (lorsqu'ils ne peuvent souvent plus être rectifiés).

501 Les ECR doivent être décrits dans un protocole bien articulé, concis et opérationnellement viable,
 502 qui est personnalisé pour être applicable au sein de l'infrastructure disponible dans les
 503 environnements concernés.

504 *Pourquoi cela est important* : plutôt que d'essayer d'éviter tous les problèmes possibles, l'objectif
 505 doit être d'identifier les principaux problèmes susceptibles d'avoir un impact significatif sur le bien-
 506 être et la sécurité des participants ou sur la prise de décision basée sur les résultats de l'essai. Les
 507 efforts peuvent ainsi viser à minimiser, atténuer ou surveiller ces problèmes. Une telle évaluation
 508 doit prendre en compte le contexte de l'ECR, et les éléments qui s'ajoutent ou se démarquent par

509 rapport aux soins de routine. De façon générale, ces considérations peuvent être regroupées sous
510 quatre catégories :

- 511 • *les facteurs associés à l'intervention* (p. ex. effets indésirables connus et potentiels ;
512 comorbidités ou traitements concomitants susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité ;
513 exigences particulières pour l'administration de l'intervention) ;
- 514 • *les facteurs associés aux évaluations nécessaires pour répondre à l'objectif de l'essai, mais qui*
515 *ne feraient pas partie des soins habituels* (p. ex. examens invasifs supplémentaires) ;
- 516 • *les conséquences sur les ressources* (p. ex. nécessité d'examens d'imagerie ou biologiques
517 spécialisés ; procédures peu familières ou nouvelles nécessitant une formation
518 complémentaire) ;
- 519 • *les conséquences éthiques* (p. ex. accès aux dossiers médicaux et partage des données
520 médicales avec les laboratoires pharmaceutiques, les chercheurs ou les organismes
521 réglementaires).

522 Un tel processus d'évaluation peut ensuite être utilisé pour guider le développement d'approches
523 d'atténuation des erreurs, notamment les procédures opérationnelles standard, la formation et la
524 surveillance de l'essai. Les procédures de l'essai qui ajoutent une valeur scientifique ou éthique aux
525 ECR doivent être privilégiées, tandis que celles qui ne le font pas, ou pour lesquelles la complexité
526 supplémentaire prévaut sur le bénéfice, doivent être évitées.

527 **Surveillance rationnelle**

528 L'objectif d'une surveillance est d'identifier les problèmes importants (déviations majeures du
529 protocole ou problèmes inattendus menaçant de compromettre la qualité de l'essai) et de fournir la
530 possibilité d'améliorer la qualité (p. ex. par des modifications du protocole et des procédures, par la
531 formation et le mentorat de l'équipe, ou par la communication d'informations aux participants). La
532 nature et la fréquence d'un plan quelconque de surveillance de l'essai doivent être proportionnées à
533 tous les risques identifiés.

534 Les exigences de réglementation, d'audit ou d'inspection doivent être proportionnées et tenir
535 compte des qualités et des objectifs scientifiques et éthiques d'un ECR, et doivent mesurer le coût
536 d'opportunité et éviter de décourager l'activité des ECR en veillant à ne pas fixer d'exigences non
537 pertinentes ou disproportionnées.

538 *Pourquoi cela est important* : une surveillance rationnelle se concentre sur les problèmes qui
539 affectent beaucoup les participants à l'essai et la fiabilité des résultats (p. ex. recrutement dans
540 l'essai, observance de l'intervention attribuée, procédure en aveugle et exhaustivité du suivi). Elle
541 justifie les actions correctives, soutient l'équipe et permet des améliorations. Il est important de ne
542 pas confondre documentation supplémentaire et meilleure qualité. Une surveillance excessive et un
543 accent sur les détails sans bénéfice important pour la qualité de l'essai gaspillent les ressources et
544 provoquent des distractions.

545

546 **6. Les bons ECR disposent d'une gouvernance appropriée**

547 *Message important* : les ECR doivent être soumis à un examen suffisant pour favoriser la réalisation
548 d'un essai informatif, éthique et efficace, et éviter, corriger ou atténuer les problèmes. L'intégrité des
549 résultats de l'essai doit être protégée en s'assurant que les décisions concernant le schéma, la

550 réalisation et l'analyse de l'essai ne sont pas influencées par l'accès prématuré à des données
551 relatives aux résultats émergents avec levée d'aveugle.

552 *Pourquoi cela est important* : une gouvernance efficace et efficiente contribue à maintenir l'intégrité
553 scientifique et éthique d'un essai, et conseille sur les lignes de conduite appropriées. La
554 gouvernance et la gestion de l'essai doivent s'appuyer sur les forces et compétences des
555 différentes personnes impliquées. Elle doit être structurée afin de permettre une approche
556 raisonnablement cohérente pour la réalisation de l'essai et une réponse efficace aux problèmes qui
557 peuvent survenir, en particulier lorsque l'essai implique de multiples organisations.

558 Les approches de gouvernance doivent rechercher un équilibre entre, d'une part, les activités qui
559 améliorent l'essai et protègent les personnes qui y participent et, d'autre part, les activités qui
560 pourraient empêcher les participants et les communautés de bénéficier d'une intervention efficace
561 ou prolonger la durée d'utilisation d'une intervention inefficace ou dangereuse. Les activités de
562 gouvernance prolongées ou excessives qui entraînent des coûts inutiles, détériorent les schémas
563 des essais de taille ou de durée suffisante ou découragent les cliniciens et les participants de
564 s'impliquer doivent être évitées.

565 La composition des structures de gouvernance des essais doit témoigner de l'expertise nécessaire
566 pour examiner les rôles, les responsabilités et les risques principaux. L'obligation pour tout membre
567 ou toute partie d'une structure de gouvernance de disposer de son indépendance vis-à-vis du
568 promoteur de l'essai et de la direction de l'essai doit être respectée. Pour cela, il est indispensable
569 d'évaluer le risque que le jugement et les conseils émis par tout membre ou toute partie d'une telle
570 structure de gouvernance puissent être influencés de manière substantielle par les relations
571 qu'il/elle entretient avec le promoteur de l'essai ou la direction de l'essai.

572

573 **7. Les bons ECR utilisent une approche proportionnée pour la sécurité clinique**

574 **Adoption d'une approche proportionnée**

575 *Message important* : les ECR doivent envisager non seulement la sécurité individuelle des
576 participants à l'essai, mais également celle des autres parties recevant l'intervention maintenant ou
577 allant la recevoir à l'avenir. Les problèmes potentiels de sécurité doivent être envisagés
578 parallèlement aux bénéfices potentiels de l'intervention et dans le contexte des circonstances
579 cliniques.

580 *Pourquoi cela est important* : toutes les interventions médicales, y compris celles utilisées dans la
581 pratique de routine, sont susceptibles de provoquer des effets indésirables. Tous les événements
582 indésirables survenant au cours d'un essai ne sont pas dus à l'une des interventions ; toutes les
583 personnes participant à l'essai peuvent présenter des événements indésirables qui n'ont rien à voir
584 avec l'essai ou les interventions à l'étude. De nombreux essais portent délibérément sur des
585 personnes présentant une pathologie. Moins les participants sont en bonne santé, plus il est
586 probable qu'un événement indésirable quelconque soit lié à des facteurs indépendants de
587 l'intervention.

588 La sécurité et les bénéfices des interventions médicales peuvent avoir un impact ou une fréquence
589 variables, une évolution différente dans le temps et peuvent survenir chez des groupes particuliers
590 de personnes. Par exemple, tout risque précoce, réel ou potentiel d'une intervention (p. ex.
591 chimiothérapie, chirurgie) doit être envisagé dans le contexte des bénéfices potentiels (p. ex.
592 symptômes, survie). Il faut également tenir compte du fait que, pour de nombreuses interventions,

593 les bénéfiques peuvent ne pas être évidents au niveau du patient (vous ne verrez jamais le cancer,
594 l'accident vasculaire cérébral ou l'infection qui a été évité). La surveillance et l'évaluation de la
595 sécurité clinique (au niveau du patient et globalement) doivent par conséquent être adaptées à la
596 population de l'essai, et aux connaissances déjà acquises sur les effets des interventions. De telles
597 approches peuvent être modifiées lorsque de nouvelles données sont disponibles (p. ex. provenant
598 d'autres essais cliniques réalisés dans la population concernée).

599 Les données sur les risques de l'intervention acquises de l'essai clinique pendant son déroulement
600 et à son achèvement peuvent apporter des informations sur la manière d'utiliser l'intervention et de
601 surveiller la sécurité. En adaptant le protocole afin de prendre en compte les événements survenant
602 dans la population de l'essai qui sont susceptibles d'être attendus sur la base des données déjà
603 connues sur les interventions et la population participante, il est possible de préciser non seulement
604 les événements qui peuvent nécessiter un enregistrement, une évaluation rapide de la sécurité et
605 une communication rapide aux organismes réglementaires notamment, mais également ceux qui ne
606 le nécessitent pas. Un signalement excessif constitue une distraction vis-à-vis des signaux réels de
607 danger potentiel.

608 **Prise en charge de la sécurité des participants à l'ECR au niveau individuel**

609 *Message important* : la prise en charge des problèmes de sécurité importants pour les participants à
610 l'essai nécessite des procédures proportionnées permettant d'identifier les événements significatifs,
611 de les évaluer et d'intervenir, et d'évaluer leur évolution et leur issue. Dans certaines circonstances,
612 il peut être approprié d'exclure certains types de participants d'un essai si le risque est excessif (par
613 rapport au gain potentiel) et qu'il ne peut pas être atténué par des stratégies de surveillance clinique
614 acceptables.

615 *Pourquoi cela est important* : les procédures utilisées pour détecter, évaluer et résoudre les
616 événements indésirables doivent être élaborées en exploitant les données déjà connues sur les
617 effets de l'intervention provenant de recherches précédentes ou d'un usage antérieur, mais
618 également les caractéristiques épidémiologiques et cliniques générales de la population visée par
619 l'essai (p. ex. données démographiques, comorbidités et interventions concomitantes).

620 **Évaluation des signaux de sécurité provenant d'un ECR**

621 *Message important* : les ECR constituent un test valable permettant de déterminer si les signes
622 observés parmi les personnes ayant reçu une intervention médicale sont significativement plus
623 fréquents que ceux observés dans le groupe de contrôle. Les comptes rendus d'événements
624 individuels (par eux-mêmes) sont informatifs uniquement si l'événement est rare, et si la probabilité
625 qu'il soit lié par une relation de cause à effet à l'intervention est importante.

626 *Pourquoi cela est important* : les principes du schéma et de l'analyse d'un bon ECR (voir Principe
627 n° 1) s'appliquent à l'évaluation de la sécurité autant qu'à l'évaluation de l'efficacité. L'atout
628 considérable des ECR est qu'il existe un groupe de contrôle randomisé avec lequel comparer
629 l'incidence de tous les événements indésirables. Par conséquent, il est possible de distinguer les
630 événements qui sont liés par une relation de cause à effet à l'attribution de l'intervention de ceux qui
631 sont liés à l'état de santé général des participants. Afin de détecter les risques modérés d'une
632 intervention sur des événements fréquents (qui représentent généralement la majorité des données
633 des événements de l'essai), l'évaluation de la sécurité doit comprendre une comparaison des
634 événements (qui sont considérés ou non comme imputables à l'intervention) chez ceux qui ont été
635 randomisés pour recevoir l'intervention par rapport à ceux qui ont été randomisés dans le groupe de

636 contrôle. Dans une perspective de santé publique, un effet indésirable modéré, mais fréquent, peut
637 parfaitement avoir un impact plus important qu'un effet indésirable sévère, mais rare.

638 Les comptes rendus individuels d'événements isolés sont rarement informatifs, en raison de
639 l'absence de comparaison de l'incidence de l'événement chez des patients traités et non traités. Les
640 exceptions sont constituées par les événements qui sont rares chez les types de personnes
641 participant à l'essai, mais connus comme pouvant être fortement associés à des interventions
642 particulières (par exemple anaphylaxie, insuffisance médullaire et syndrome de Stevens-Johnson
643 en association avec des médicaments).

644 Il est essentiel de mettre en balance la nature du recueil des données de sécurité avec sa valeur
645 potentielle. La mesure dans laquelle les événements cliniques sont détectés et enregistrés doit être
646 ajustée à la question traitée par l'essai et au niveau de connaissances existant sur la pathologie
647 sous-jacente et l'intervention à l'étude. Il en est de même pour les moyens employés et le niveau de
648 détail de cette collecte de données. Les risques de solliciter à outrance les participants aux ECR par
649 un recueil excessif de détails (p. ex. description narrative) sur les événements sont de distraire
650 l'attention portée à d'autres aspects qui ont des conséquences plus importantes pour les
651 participants à l'essai et peuvent réduire l'échelle de ce qui peut être atteignable (de telle sorte que
652 les comparaisons randomisées risquent davantage de passer à côté de problèmes de sécurité
653 importants qui, s'ils avaient été identifiés, auraient influencé l'utilisation de l'intervention chez une
654 partie ou la totalité des personnes à l'avenir).

655 L'utilisation d'un comité de surveillance des données indépendant permet de réaliser des
656 comparaisons randomisées des problèmes de sécurité potentiels pendant le déroulement d'un ECR
657 et de les prendre en compte parallèlement aux données émergentes sur l'efficacité sans lever
658 l'aveugle prématurément pour les autres personnes participant à la conception, à la réalisation ou à
659 la gouvernance de l'essai. Par conséquent, le CSD peut juger de la pertinence des données de
660 sécurité sans compromettre l'intégrité des résultats de l'essai (qui sont importants pour les soins en
661 cours de tous les participants à l'essai et pour les soins des futurs patients).

662 **Évaluation et réponse aux signaux externes de sécurité potentiels**

663 *Message important* : pendant un ECR, des données peuvent devenir disponibles sur la sécurité et
664 l'efficacité éventuelles des interventions. Les exemples de sources de données nouvelles
665 comprennent les mises à jour de la documentation d'un médicament ou d'une intervention en
666 particulier (p. ex. résumé des caractéristiques du produit ou brochure de l'investigateur), des
667 données provenant de publications et de congrès scientifiques, ou des communications provenant
668 de parties externes. Une évaluation doit être effectuée pour déterminer si ces nouvelles données :

- 669 • modifient le rapport bénéfice-risque global de l'essai ;
- 670 • modifient les soins standard ;
- 671 • affectent tous les participants à l'essai ou seulement certains sous-groupes de participants ;
- 672 • soulèvent des préoccupations quelconques concernant d'autres traitements ou d'autres
673 procédures utilisés dans l'essai ou par la population de l'essai (p. ex. interactions
674 médicamenteuses).

675 En fonction des résultats de cette évaluation, l'action nécessaire peut se traduire de différentes
676 façons : absence de modifications de l'essai ; modification du protocole de l'essai ou d'autres
677 procédures de l'essai (p. ex. affinement des critères d'éligibilité ou ajout d'un contrôle sanguin de
678 sécurité supplémentaire) ; arrêt de l'intervention chez certaines personnes ; ou nécessité de

679 suspendre temporairement ou d'interrompre définitivement l'ECR. Le CSD doit être informé de toute
680 nouvelle donnée importante et de toute action consécutive proposée.

681 *Pourquoi cela est important* : l'évaluation de la sécurité d'une intervention doit prendre en compte
682 toutes les sources de données disponibles et entraîner une action proportionnée. Les données
683 provenant de sources externes peuvent être plus ou moins fiables par rapport aux preuves issues
684 de l'ECR lui-même et peuvent devoir être considérées dans le contexte des données émergentes
685 sur les bénéfiques. Il est par conséquent important que les nouvelles données de sécurité soient
686 transmises au comité de surveillance des données (s'il en a été désigné un) afin qu'elles soient
687 examinées dans le contexte plus large des données de l'ECR.

688 **Communication de nouvelles données de sécurité**

689 *Message important* : le moment et la nature de la communication de nouvelles données de sécurité
690 (qu'elles proviennent de l'essai ou de sources externes) doivent être déterminés par la nature des
691 problèmes de sécurité et par l'action imposée. Les comptes rendus individuels d'événements
692 précédemment inconnus entraînant le décès ou engageant le pronostic vital d'une personne, et très
693 probablement imputables à l'intervention, doivent être rapidement communiqués à toutes les parties
694 concernées. D'autres données peuvent être ajoutées dans les rapports périodiques (p. ex. un
695 rapport annuel) avec une évaluation effectuée par un comité de surveillance des données, ou
696 peuvent être incluses dans le rapport final de l'essai où elles peuvent être présentées dans le
697 contexte des données sur tous les bénéfiques de l'intervention. Les rapports doivent être
698 communiqués aux parties concernées (p. ex. participants, protagonistes de l'essai et organismes
699 réglementaires) sous un format adapté et dans un délai proportionné à l'action qui semble
700 nécessaire.

701 *Pourquoi cela est important* : l'objectif de fournir des mises à jour de sécurité à d'autres personnes
702 vise à éviter ou minimiser le danger potentiel pour les participants à cet ECR ou à d'autres ECR, et
703 pour un groupe de patients ou un public plus large. Par conséquent les rapports doivent être
704 informatifs, délivrés dans des délais opportuns, et exploitables. Les rapports excessifs, non
705 pertinents ou non informatifs (en particulier de cas individuels) dévient l'attention qui devrait être
706 portée à des événements qui nécessitent une action. Il est souvent plus utile de produire et
707 communiquer des mises à jour périodiques complètes et mises en contexte, pour les rendre les plus
708 informatives possible, et maintenir l'attention sur les problèmes de sécurité significatifs.