



Directive pour la réalisation de bons essais cliniques randomisés

Novembre 2023 v1.1

Développée par le Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques (Good Clinical Trials Collaborative)

[goodtrials.org](https://www.goodtrials.org)

Table des matières

1	Introduction.....	3
2	Rôle des essais contrôlés randomisés dans l’amélioration de la santé	3
3	Directive d’amélioration.....	3
4	Objectif	4
5	Portée	4
6	Comment utiliser cette directive.....	5
7	Principes de réalisation de bons essais contrôlés randomisés	6
8	1. Les bons ECR sont conçus pour produire des réponses scientifiquement valides à des questions	
9	pertinentes.	6
10	Population de l’essai pertinente	6
11	Attribution des interventions robuste	7
12	Taille adéquate	7
13	Intervention à l’étude masquée ou attribuée en aveugle	8
14	Observance de l’intervention à l’étude attribuée.....	8
15	Exhaustivité du suivi	8
16	Mesures pertinentes des critères d’évaluation	9
17	Enregistrement des données proportionné, efficace et fiable	9
18	Mesure des critères d’évaluation.....	10
19	Analyse statistique	10
20	Évaluation des effets bénéfiques et nocifs de l’intervention.....	11
21	Surveillance des données émergentes sur les bénéfices et les risques.....	12
22	2. Les bons ECR respectent les droits et le bien-être des participants.....	13
23	Communication appropriée avec les participants	13
24	Consentement pertinent.....	13
25	Modification du consentement.....	14
26	Conséquences d’une modification du consentement	14
27	Prise en charge de la sécurité des participants à l’ECR au niveau individuel	15
28	Communication de nouvelles données concernant l’intervention.....	15
29	3. Les bons ECR sont collaboratifs et transparents	16
30	Collaboration avec les personnes et les communautés.....	16
31	Collaboration entre les organisations	16
32	Transparence.....	16
33	4. Les bons ECR sont conçus pour être faisables dans leur contexte	17
34	Environnement et contexte	17
35	Utilisation des ressources existantes	17

36	5. Les bons ECR gèrent la qualité de manière efficace et efficiente.....	18
37	Conseil et prise de décision en toute connaissance de cause	18
38	Protection de l'intégrité de l'essai	18
39	Planification du succès et focalisation sur les problèmes significatifs.....	18
40	Surveillance, audit et inspection de la qualité de l'étude	19
41	Conclusion	20
42	Élaboration de la directive	21
43	Remerciements	21

44 Introduction

45 Rôle des essais contrôlés randomisés dans l'amélioration de la santé

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

48 La plupart des interventions ont des effets légers sur la santé et les pathologies, même si elles ont
49 un effet important sur des caractéristiques intermédiaires (p. ex. les tests physiologiques ou de
50 laboratoire). Cependant, même de légères améliorations de la santé peuvent s'avérer importantes
51 pour les personnes qui en bénéficient, à la condition que les bénéfices éventuels ne soient pas
52 entravés par des effets négatifs. Afin d'établir de manière fiable si une intervention médicale exerce
53 un effet quelconque, il est nécessaire que les biais et les erreurs aléatoires inhérents à la
54 conception de l'essai soient tous faibles comparativement à l'effet thérapeutique attendu.

55 Malheureusement, les ECR ne fournissent pas toujours des preuves exploitables. Les raisons
56 peuvent être les suivantes : aucun ECR n'a été réalisé ; les ECR réalisés n'ont pas produit de
57 réponses scientifiquement robustes et cliniquement significatives ; ou les résultats des ECR n'ont
58 jamais été publiés. Il peut en résulter l'impossibilité d'identifier et utiliser des interventions efficaces,
59 ou la poursuite d'interventions inefficaces, voire dangereuses. Il s'ensuit un gaspillage des
60 ressources, des effets nocifs ou des souffrances inutiles, et une perte de confiance en ceux qui
61 développent ou utilisent les interventions médicales. La réalisation de bons ECR doit être facilitée
62 afin de générer des preuves qui justifient du développement d'interventions plus efficaces et aident
63 au choix des soins futurs.

64 Directive d'amélioration

65 Il existe un réel besoin de directives visant à promouvoir les bénéfices propres des ECR, dans tous
66 les contextes, et portant sur les atouts uniques de la randomisation tout en définissant les principes
67 fondamentaux à respecter lors des ECR pour générer des résultats fiables de manière sûre et
68 éthique, quel que soit le contexte. Le Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais
69 cliniques (Good Clinical Trials Collaborative, GCTC) a été créé pour élaborer une nouvelle directive
70 traitant de cette question, et promouvoir sa mise en place. Le GCTC réunit diverses personnes et
71 organisations spécialisées intervenant dans la conception, la réalisation, l'analyse et l'élaboration
72 des rapports des ECR, et dans la mise en application de leurs résultats. Ces entités comprennent
73 celles qui financent, réglementent, conçoivent et réalisent les ECR, celles qui sont responsables

74 des ECR, celles qui sont en charge de l'assurance qualité, celles qui réalisent des audits ou des
75 inspections, les organisations de recherche, les éthiciens, les cliniciens, les participants et les
76 acteurs de la santé communautaire. Elles font intervenir des personnes provenant d'un grand
77 nombre de secteurs (industriel, universitaire, gouvernemental, caritatif, organisations non
78 gouvernementales, groupes de patients et groupes publics) et d'environnements (comprenant les
79 pays à revenu élevé et faible du monde entier).

80 **Objectif**

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

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

- 88 • **Elle est basée sur des principes scientifiques et éthiques fondamentaux** et se
89 concentre sur les problèmes qui concernent essentiellement le bien-être des participants
90 aux essais et la fiabilité des résultats des ECR.
- 91 • **Elle est claire, concise, cohérente et proportionnée** au contexte et à l'environnement
92 dans lesquels les ECR sont réalisés, en admettant qu'il existe des risques associés à la fois
93 à la pratique clinique habituelle et à l'absence de preuves fiables des effets d'une
94 intervention.
- 95 • **Elle est tournée vers l'avenir, et encourage l'innovation dans les interventions**
96 **médicales et les méthodes expérimentales**, notamment l'utilisation appropriée des
97 données, des technologies et des concepts de soins de santé de routine.
- 98 • **Elle est flexible, largement applicable, utilisable et durable** dans les multiples aires
99 thérapeutiques, types d'intervention, phases de développement, schémas d'essais, régions
100 et espaces temporels.

101 **Portée**

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

- 107 • **Tous les schémas** : notamment les comparaisons de deux interventions ou plus (dont l'une
108 peut ne fournir aucune intervention supplémentaire active par rapport à la pratique
109 habituelle) ; en aveugle ou non ; en groupes parallèles, en grappes, croisées ou selon un
110 autre schéma.
- 111 • **Toutes les interventions médicales** : notamment les thérapies pharmaceutiques et
112 biologiques ; dispositifs médicaux ; procédures chirurgicales ; vaccins ; mesures
113 nutritionnelles ; interventions cognitives, comportementales et psychologiques ; approches
114 numériques et de santé publique.

- 115 • **Tous les objectifs** : évaluation fiable de la sécurité et de l'efficacité d'interventions
116 nouvelles et existantes ; soumissions réglementaires ; évaluation de technologies de santé ;
117 stratégies de santé publique.
- 118 • **Tous les contextes** : notamment tous les contextes géographiques, économiques ou
119 sociétaux ; et tous les contextes comprenant les ECR menés au sein d'établissements de
120 santé, d'établissements de soins primaires ou communautaires ; ou menés directement avec
121 le participant.
- 122 • **Tous les rôles** : notamment les chercheurs et les cliniciens ; les groupes de patients et les
123 groupes publics (notamment les participants aux essais) ; les autorités de réglementation et
124 autres organismes gouvernementaux ; les comités d'éthique et les comités de protection des
125 personnes ; les organismes de financement ; les promoteurs des essais (p. ex. universitaires
126 et commerciaux) ; l'industrie des soins de santé et les entités qui réglementent ou réalisent
127 les audits et autres tâches d'assurance qualité.

128 **Comment utiliser cette directive**

129 Ce document présente les **principes fondamentaux** de réalisation de bons ECR. Le verbe
130 « devoir » implique une bonne approche ou une bonne idée, mais sous-entend rarement une
131 obligation. Les détails sur la manière dont les principes sont appliqués à un essai spécifique varient.
132 De ce fait, les directives ne sont pas conçues pour être appliquées strictement ou sans
133 discernement.

134 Principes de réalisation de bons essais contrôlés randomisés

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

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

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

149 Il est pour cela nécessaire d'associer les quatre éléments suivants :

- 150 • **Une randomisation sans connaissance préalable de l'attribution des interventions :**
151 afin que toutes les différences observées dans les résultats cliniques entre les groupes
152 soient dues soit à l'effet de l'intervention à l'étude, soit au hasard ;
- 153 • **Une taille d'échantillon adéquate :** pour réduire l'impact d'*erreurs aléatoires* (c.-à-d. l'effet
154 du hasard) sur les résultats ;
- 155 • **Une évaluation non biaisée des critères d'évaluation :** c'est-à-dire non influencée par la
156 connaissance de l'attribution des interventions ; et
- 157 • **Des analyses en intention de traiter :** afin de comparer les critères d'évaluation en
158 fonction du bras d'intervention dans lequel chaque participant a été attribué lors de la
159 randomisation, **sans mettre l'accent sur les sous-groupes déduits des données.**

160 Les bons ECR doivent présenter les caractéristiques suivantes :

161 Population de l'essai pertinente

162 *Message important :* les critères d'éligibilité doivent être adaptés à la question à laquelle l'ECR
163 prévoit de répondre. Les critères d'inclusion ne doivent pas être inutilement restrictifs. Tous les
164 efforts doivent être faits pour inclure une population large et variée (p. ex. de sexe, d'âge, d'ethnicité
165 et de diversité socio-économique appropriés), sauf s'il existe une justification médicale ou
166 scientifique valable de procéder autrement.

167 Les critères d'exclusion doivent viser à identifier les personnes dont la participation à l'essai les
168 exposerait à un risque indu par rapport à un bénéfice potentiel quelconque (p. ex., sur la base de
169 leurs antécédents médicaux ou de leurs traitements concomitants) ou pour lesquelles les bénéfices
170 ont déjà été établis de manière fiable.

171 *Pourquoi cela est important :* les critères d'inclusion augmentent la signification des résultats. Ils
172 peuvent parfois permettre d'évaluer s'il existe des preuves solides de différences significatives dans
173 les effets (bénéfiques ou nocifs) et/ou l'acceptabilité d'une intervention ou de sa mise en œuvre
174 dans un sous-groupe particulier (p. ex. sur la base de caractéristiques génétiques, démographiques

175 ou médicales spécifiques), bien que la puissance statistique pour détecter de telles différences
176 puisse être limitée.

177 **Attribution des interventions robuste**

178 *Message important* : une randomisation nécessite la création d'un calendrier d'attribution
179 imprévisible avec dissimulation de l'intervention qui sera attribuée à un participant spécifique
180 jusqu'à la fin de la randomisation. Il doit être impossible de prévoir à l'avance à quel participant ou
181 groupe de participants à l'essai (p. ex. hôpital ou ville dans un ECR en grappes) l'intervention à
182 l'étude est susceptible d'être attribuée, de telle sorte que les investigateurs, les prestataires de
183 soins de santé ou tout autre membre du personnel impliqués, et les participants potentiels n'aient
184 pas connaissance de l'intervention qui leur sera attribuée.

185 *Pourquoi cela est important* : la randomisation permet des comparaisons bilatérales, de façon à ce
186 que les différences observées par la suite dans les résultats cliniques entre les groupes (effets
187 bénéfiques ou nocifs) soient dues soit à l'effet du hasard, soit à la différence d'intervention à l'étude.
188 Des mesures, telles que la minimisation, peuvent être utilisées pour réduire l'ampleur des
189 différences aléatoires entre les groupes d'intervention, à la condition qu'elles soient appliquées de
190 manière à éviter que les participants potentiels et ceux qui les inscrivent puissent être capables de
191 prédire quelle intervention sera attribuée au moment de la randomisation. L'absence de
192 dissimulation adéquate de l'attribution avant la randomisation peut conduire à un biais de sélection
193 (c.-à-d. que la décision d'inclure un participant particulier dans un essai peut être influencée par le
194 fait de connaître l'intervention qu'il est susceptible de recevoir).

195 **Taille adéquate**

196 *Message important* : un ECR doit présenter une taille et une puissance statistique suffisantes pour
197 fournir une réponse robuste à la question qu'il est destiné à traiter.

198 *Pourquoi cela est important* : afin que les effets des interventions médicales puissent être détectés
199 ou réfutés de manière fiable, il faut, en plus de la randomisation (destinée à minimiser les biais),
200 que les erreurs aléatoires soient faibles comparativement à l'ampleur anticipée de l'effet de
201 l'intervention. La meilleure manière de minimiser l'impact des erreurs aléatoires est d'étudier des
202 nombres suffisamment grands (en notant que les ECR évaluant l'impact sur des critères
203 d'évaluation discrets tels que la mortalité nécessiteront plus de participants que ceux évaluant
204 l'impact sur des variables continues tels que les résultats de laboratoire, comme c'est souvent le
205 cas dans les essais de phase initiale).

206 Il existe certains scénarios dans lesquels il est inapproprié ou difficile de randomiser un nombre
207 suffisamment important de participants, notamment les essais portant sur des interventions dans
208 des maladies rares. Dans ce type d'essai, il peut être utile de contribuer à une collaboration plus
209 large pour réaliser l'ECR ou de sélectionner un critère d'évaluation cliniquement adapté, pour lequel
210 il est prévu que l'ampleur de l'effet soit plus importante (p. ex. un biomarqueur physiologique ou
211 d'imagerie). Il peut être possible de réduire l'impact des erreurs aléatoires par les analyses
212 statistiques réalisées (p. ex. les analyses d'un critère d'évaluation continu ajustées par rapport aux
213 valeurs initiales de ce critère augmentent généralement la puissance statistique par rapport à une
214 analyse réalisée sur des valeurs moyennes de suivi ou sur des variations moyennes de taux) ou en
215 procédant à des évaluations à un moment où l'on s'attend à ce que les effets de l'intervention soient
216 les plus importants.

217 Intervention à l'étude masquée ou attribuée en aveugle

218 *Message important* : avoir connaissance de l'intervention à l'étude attribuée peut influencer le
219 comportement des participants, des personnes qui les soignent ou des personnes mesurant les
220 critères d'évaluation de l'essai (notamment si ces critères sont subjectifs par nature). Cela peut être
221 évité en utilisant des placebos ou des interventions factices, ou en s'assurant que les personnes ou
222 les systèmes responsables de la mesure des résultats cliniques des participants n'ont pas
223 connaissance de l'attribution des traitements.

224 *Pourquoi cela est important* : dans certains ECR, connaître l'intervention attribuée peut influencer la
225 nature et l'intensité de la prise en charge clinique, le signalement des symptômes ou l'évaluation
226 des statuts fonctionnels ou des résultats cliniques. Cette condition est particulièrement importante
227 pour les essais dans lesquels une procédure d'attribution de l'intervention en aveugle n'est pas
228 faisable ou souhaitable. Soumettre les participants, les investigateurs, les prestataires de soins de
229 santé et les personnes mesurant les critères d'évaluation à une procédure en aveugle (c.-à-d. leur
230 masquer [dissimuler] l'intervention attribuée) contribue à empêcher ce type de problème, tout
231 comme utiliser les informations recueillies séparément de l'essai clinique (p. ex. les bases de
232 données cliniques de routine et les registres de maladie). Ces considérations sont importantes pour
233 l'évaluation à la fois de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de l'intervention, y compris les
234 processus relatifs à la validation des valeurs obtenues et à la question de savoir si un événement
235 indésirable individuel est considéré comme imputable à l'intervention.

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 possibilité d'évaluer des différences (effets bénéfiques ou nocifs) entre les interventions (et il est
244 plus probable que cela conduise faussement à une absence de différence significative entre les
245 interventions, alors qu'une différence significative existait bel et bien).

246 Exhaustivité du suivi

247 *Message important* : les critères d'évaluation des participants doivent être mesurés tout au long de
248 l'ECR, que le participant à l'essai continue ou non à recevoir l'intervention attribuée (p. ex. à cause
249 d'effets indésirables perçus ou réels de l'intervention). Dans certains cas, il peut être approprié de
250 poursuivre le suivi pendant plusieurs années après la communication des principales analyses.

251 *Pourquoi cela est important* : un suivi continu de tous les participants randomisés (même si certains
252 cessent de prendre l'intervention attribuée) permet de maintenir la comparaison bilatérale induite
253 par le processus de randomisation. Une interruption prématurée du suivi et l'exclusion de
254 participants après la randomisation doivent par conséquent être évitées, dans la mesure où cela
255 peut induire un biais systématique, en particulier lorsque le type de personnes exclues d'un groupe
256 d'intervention peut être différent du type de personnes exclues d'un autre groupe. Un suivi
257 incomplet peut réduire la puissance statistique d'un ECR (c.-à-d. la possibilité de distinguer des
258 différences entre les interventions) et sous-estimer les effets réels (bénéfiques ou nocifs) de
259 l'intervention. Un suivi prolongé peut favoriser la détection d'effets bénéfiques ou nocifs de

260 l'intervention à l'étude pouvant persister ou survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la
261 comparaison randomisée initiale.

262 **Mesures pertinentes des critères d'évaluation**

263 *Message important* : les critères d'évaluation des ECR doivent être pertinents pour la question
264 traitée. Ces critères peuvent inclure des paramètres physiologiques, des scores de symptômes, des
265 résultats rapportés par les patients, des statuts fonctionnels, des événements cliniques ou
266 l'utilisation de soins de santé. La méthode d'évaluation doit être suffisamment robuste et
267 interprétable (p. ex. utilisée dans des essais antérieurs ou validée dans un contexte pertinent).

268 *Pourquoi cela est important* : les méthodes de mesure des conséquences de l'intervention
269 randomisée doivent être sensibles aux effets anticipés de l'intervention et pertinentes pour la
270 question à l'étude, et doivent en général être applicables et significatives pour la population
271 concernée. Le choix des critères d'évaluation peut varier en fonction de l'étendue des
272 connaissances antérieures des effets de l'intervention (p. ex. les essais précoces peuvent évaluer
273 les effets sur l'imagerie et les marqueurs biologiques, et ultérieurement les effets sur les résultats
274 cliniques). Il est rarement possible ou souhaitable d'évaluer l'ensemble des critères d'évaluation
275 potentiels dans le cadre d'un seul ECR. Il faut plutôt se concentrer sur la recherche d'une réponse
276 solide à une question spécifique et bien formulée.

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

278 *Message important* : le recueil des données doit porter sur tous les aspects nécessaires pour
279 évaluer et interpréter les résultats de l'essai, selon les dispositions spécifiées dans le protocole, et
280 ne doit pas être excessif. L'étendue des informations (p. ex. sur les caractéristiques des
281 participants, les traitements concomitants, les événements cliniques et les biomarqueurs cliniques)
282 qui sont collectées et enregistrées, ainsi que les moyens employés pour ce faire et le niveau de
283 détail de la collecte doivent être ajustés à chaque ECR. Il est nécessaire de prendre en compte tout
284 ce qui doit permettre de répondre à la question traitée par l'essai, ainsi que le niveau de
285 connaissances existant sur la pathologie sous-jacente et l'intervention à l'étude. L'approche de
286 recueil des données retenue peut également être influencée par des considérations telles que la
287 pertinence, la disponibilité et l'utilisabilité des données, ainsi que par la mesure dans laquelle les
288 données recueillies sont suffisamment précises, complètes, détaillées et opportunes.

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

295 *Pourquoi cela est important* : le volume, la nature et le niveau de détail du recueil de données
296 doivent être mis en balance avec sa valeur potentielle. Un recueil de données disproportionné
297 entraîne des pertes de temps et de ressources. Il impose une charge inutile aux participants et au
298 personnel de l'essai, distrait l'attention portée à d'autres aspects de l'essai qui ont des
299 conséquences plus importantes pour les participants, et réduit l'échelle (nombre de participants,
300 durée du suivi) de ce qui est atteignable avec les ressources disponibles. Dans certains essais, il
301 peut être approprié de mesurer certaines caractéristiques (p. ex. des biomarqueurs intermédiaires)
302 dans un sous-ensemble de participants, choisis sur la base des caractéristiques des valeurs

303 initiales ou d'une sélection aléatoire, ou à un nombre limité de points dans le temps. Le choix de la
304 méthode utilisée pour recueillir les données peut avoir une importance sur la fiabilité et la faisabilité
305 de l'essai. L'utilisation de normes de données permet d'assurer la qualité et l'intégrité des données.
306 L'utilisation des technologies numériques et des données de soins de santé de routine peut
307 améliorer la signification et l'exhaustivité des données recueillies (p. ex. en réduisant les pertes de
308 suivi).

309 **Mesure des critères d'évaluation**

310 *Message important* : les procédures de mesure des critères d'évaluation de l'essai doivent être les
311 mêmes pour tous les groupes de randomisation. Cela concerne la fréquence d'évaluation et la
312 méthode utilisée pour mesurer les critères d'évaluation. Des précautions particulières doivent être
313 prises pour s'assurer que les personnes mesurant les critères d'évaluation de l'essai, et clarifiant ou
314 validant les valeurs obtenues ne sont pas influencées par la connaissance de l'intervention attribuée
315 (c.-à-d. réalisent les mesures des critères d'évaluation en aveugle). De même, les méthodes
316 d'acquisition, de traitement et d'association des sources d'information (p. ex. pour définir les
317 caractéristiques ou les résultats cliniques des participants) doivent être conçues et appliquées sans
318 avoir connaissance de l'attribution individuelle des interventions ou des résultats de l'essai après
319 levée de l'aveugle.

320 *Pourquoi cela est important* : si les méthodes utilisées pour mesurer les critères d'évaluation, et
321 clarifier et valider les valeurs obtenues diffèrent entre les interventions attribuées, les résultats
322 peuvent être biaisés dans un sens ou un autre, entraînant des conclusions incorrectes sur l'effet
323 réel de l'intervention. Par conséquent, l'approche utilisée pour évaluer ce qui se produit chez les
324 participants doit être la même, quelle que soit l'intervention attribuée. De plus, les personnes
325 établissant des jugements sur la survenue ou la nature d'événements ne doivent pas avoir
326 connaissance de l'intervention attribuée (ou de caractéristiques comme les symptômes ou les
327 résultats individuels des examens biologiques réalisés, ce qui pourrait permettre de deviner
328 l'intervention attribuée) à chaque participant.

329 **Analyse statistique**

330 *Message important* : les résultats de l'essai doivent être analysés conformément au protocole et au
331 plan d'analyse statistique, qui doivent être développés avant que les résultats de l'étude ne soient
332 connus. Toute analyse post-hoc doit être clairement identifiée comme telle. Les principales
333 analyses doivent suivre le principe de l'intention de traiter, c'est-à-dire que les résultats doivent être
334 comparés selon le bras d'intervention auquel les participants ont été initialement attribués lors de la
335 randomisation, que les participants aient par la suite reçu ou non l'intervention attribuée, quel que
336 soit le degré de respect des procédures de suivi post-randomisation par les participants.

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

342 *Pourquoi cela est important* : l'atout considérable d'un ECR est qu'il existe un groupe de contrôle
343 randomisé avec lequel comparer l'incidence de tous les événements indésirables. Par conséquent,
344 il est possible de distinguer les événements qui sont liés par une relation de cause à effet à
345 l'attribution de l'intervention de ceux qui sont liés à l'état de santé général des participants.

346 L'analyse de tous les participants en fonction de l'intervention qui leur a été initialement attribuée
347 (analyse en « intention de traiter ») est importante, car même dans le cas d'un essai correctement
348 randomisé, un biais peut être introduit par inadvertance en éliminant certaines personnes des
349 analyses après la randomisation (comme celles qui se révèlent ultérieurement ne pas remplir les
350 critères d'éligibilité, qui ne prennent pas correctement le traitement qui leur a été attribué ou qui
351 commencent l'intervention active alors qu'elles avaient été affectées à un groupe de contrôle).

352 Des analyses supplémentaires peuvent également être réalisées. Par exemple, pour la description
353 de la fréquence d'un effet indésirable spécifique, il peut être justifié d'enregistrer son incidence
354 uniquement chez les participants ayant reçu l'intervention active, dans la mesure où des
355 comparaisons randomisées peuvent ne pas être nécessaires pour évaluer des effets importants.
356 Cependant, pour l'évaluation d'effets modérés du traitement, des analyses « en cours de
357 traitement » ou « selon le protocole » peuvent être trompeuses, et les analyses en « intention de
358 traiter » sont généralement plus fiables pour déterminer s'il existe une réelle différence entre les
359 effets des interventions attribuées.

360 L'une des sources les plus importantes de biais d'analyse est une focalisation induite sur une partie
361 des preuves (p. ex., l'accent mis de manière sélective sur le résultat dans un sous-groupe parmi
362 d'autres ou dans un sous-groupe défini après examen des données). Des différences apparentes
363 entre les effets thérapeutiques de différents sous-groupes de participants à l'essai sont souvent
364 uniquement le produit de l'effet du hasard. Les sous-groupes doivent par conséquent être
365 pertinents, préspecifiés et limités en nombre. L'analyse des résultats de sous-groupes déterminés
366 par des caractéristiques observées post-randomisation doit être évitée, car si la valeur enregistrée
367 de certaines caractéristiques est, ou est susceptible d'être affectée par l'intervention à l'étude, alors
368 les comparaisons au sein des sous-groupes définis par ce facteur pourraient être biaisées. Il est
369 important d'interpréter les résultats des sous-groupes spécifiques (p. ex. hommes vs femmes) avec
370 précaution et de juger de leur cohérence ou non avec l'ensemble des résultats. Dans le cas
371 contraire, certaines personnes pourront être traitées de manière inappropriée (et recevoir une
372 intervention inefficace ou dangereuse) ou ne pas être traitées à tort (et ne pas recevoir une
373 intervention qui pourrait leur être bénéfique), alors qu'il n'existe aucune preuve solide que l'effet
374 varie d'une personne à l'autre.

375 **Évaluation des effets bénéfiques et nocifs de l'intervention**

376 *Message important* : les données générées au cours d'un ECR peuvent révéler de nouvelles
377 données sur les effets de l'intervention qui sont suffisamment claires pour modifier la manière dont
378 l'essai est mené et dont les participants sont pris en charge, ou qui sont suffisamment
379 convaincantes pour modifier l'utilisation de l'intervention à la fois dans le cadre de l'essai et en
380 dehors de celui-ci. Les risques potentiels de l'intervention doivent être envisagés parallèlement aux
381 bénéfices potentiels et dans un contexte clinique et sanitaire élargi.

382 *Pourquoi cela est important* : tous les événements indésirables survenant au cours d'un essai ne
383 sont pas dus à l'une des interventions ; les personnes participant à l'essai peuvent présenter des
384 événements indésirables qui n'ont rien à voir avec l'essai ou les interventions à l'étude. (Moins les
385 participants à l'ECR sont en bonne santé, plus il est probable qu'un événement indésirable
386 quelconque soit lié à des facteurs indépendants de l'intervention.)

387 Évaluer si les signes (p. ex., les taux d'événements cliniques ou d'anomalies de laboratoire)
388 observés chez les personnes bénéficiant d'une intervention médicale sont significativement plus
389 fréquents ou moins fréquents que ceux observés dans le groupe de contrôle permet d'évaluer de

390 manière fiable l'impact de l'intervention. Cela permet de distinguer clairement les événements qui
391 sont liés par une relation de cause à effet à l'attribution de l'intervention de ceux qui sont liés à l'état
392 de santé général des participants. Dans un ECR en cours, ces comparaisons non soumises à
393 l'aveugle doivent être effectuées par un groupe (tel qu'un comité de surveillance des données)
394 indépendant (ou tenu à l'écart par des mesures efficaces) de l'équipe réalisant l'essai, afin d'éviter
395 que les résultats émergents ne soient dévoilés prématurément aux personnes impliquées dans la
396 réalisation de l'essai.

397 En revanche, les rapports sur des événements individuels qui sont considérés (p. ex. par le
398 participant ou un médecin) comme étant causés par l'intervention sont beaucoup moins instructifs
399 en raison de l'absence de comparaison avec l'incidence de l'événement dans le groupe de contrôle
400 et de l'imprécision inhérente à l'appréciation de la causalité. Les exceptions sont constituées par les
401 événements qui sont rares chez les types de personnes participant à l'essai, mais connus comme
402 pouvant être fortement associés à des interventions particulières (p. ex. anaphylaxie ou insuffisance
403 médullaire en association avec des médicaments).

404 Les effets bénéfiques et nocifs des interventions médicales peuvent avoir un impact ou une
405 fréquence variables, une évolution différente dans le temps et peuvent survenir chez des groupes
406 particuliers de personnes. Certaines interventions (p. ex. opération chirurgicale, chimiothérapie)
407 peuvent être associées à un effet faible, voire nocif, à court terme, mais apporter un bénéfice à plus
408 long terme. Il faut également tenir compte du fait que, pour de nombreuses interventions, les
409 bénéfices peuvent ne pas être apparents sur une base individuelle, comme lorsqu'un résultat
410 préjudiciable a été évité (p. ex., un accident vasculaire cérébral ou une infection).

411 **Surveillance des données émergentes sur les bénéfices et les risques**

412 *Message important* : un comité de surveillance des données (CSD) indépendant constitue un
413 moyen fiable d'évaluer les données de sécurité et d'efficacité d'un ECR en cours, y compris les
414 comparaisons non soumises à l'aveugle de la fréquence des événements particuliers, sans lever
415 l'aveugle prématurément pour les autres personnes participant à la conception, à la réalisation ou à
416 la gouvernance de l'essai. Pour de nombreux ECR, notamment les essais en phase initiale, les
417 fonctions d'un CSD pourront être assurées en interne, mais les personnes impliquées devront
418 néanmoins être tenues à l'écart de l'équipe réalisant l'essai afin de garantir que la connaissance
419 des résultats n'introduit pas de biais (ou la perception de biais). Certains essais peuvent ne pas
420 nécessiter de CSD (p. ex. si l'essai est de courte durée, et ne serait pas modifié quelles que soient
421 les données intermédiaires).

422 *Pourquoi cela est important* : aucune des personnes participant à la conception, à la réalisation et à
423 la surveillance d'un ECR en cours ne doit avoir connaissance des résultats intermédiaires, ceci
424 jusqu'à la fin de l'essai, de façon à ne pas introduire de biais dans les résultats (p. ex. en
425 interrompant l'essai prématurément si les résultats apparaissent par hasard favorables ou
426 défavorables). La nécessité des analyses intermédiaires, ainsi que le moment et la nature de ces
427 analyses doivent être soigneusement examinés afin de ne pas risquer une prise de décision
428 prématurée sur la base de données limitées.

429 Un CSD doit comprendre des membres ayant de solides compétences dans la compréhension et
430 l'interprétation des données émergentes de sécurité et d'efficacité. Un CSD doit examiner les
431 analyses des données émergentes, en ayant connaissance du groupe d'intervention randomisé. Le
432 CSD doit conseiller les organisateurs de l'ECR lorsqu'il apparaît des preuves manifestes en faveur
433 d'une modification de protocole ou de procédures, y compris en faveur de l'interruption d'un ou
434 plusieurs aspects de l'essai. De telles modifications peuvent être dues à la mise en évidence d'un

435 bénéfique, d'un effet nocif ou d'une futilité (lorsque la poursuite de l'essai ne devrait apporter aucune
436 nouvelle donnée significative). Dans la formulation de telles recommandations, un CSD doit prendre
437 en compte à la fois les analyses non soumises à l'aveugle de l'ECR et les données d'autres sources
438 (y compris les publications d'autres essais).
439

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

441 Les essais cliniques éthiques combinent la recherche de réponses à des questions importantes,
442 avec la validité scientifique, et la protection et le respect appropriés de toutes les personnes
443 impliquées, en particulier les participants. L'examen indépendant des propositions de nouvelles
444 recherches, par le biais d'un comité de protection des personnes (CPP), d'un comité d'éthique de
445 recherche (CER) ou d'un comité équivalent, est un outil de gouvernance important et peut
446 contribuer à garantir que les étapes appropriées soient prises pour protéger les droits et le bien-être
447 des participants.

448 **Communication appropriée avec les participants**

449 *Message important* : à toutes les étapes d'un ECR (avant, pendant et après), des informations
450 pertinentes et faciles à comprendre doivent être communiquées aux participants à l'essai, en
451 équilibrant avec soin la nécessité d'informer et le risque d'une saturation d'informations, et en
452 prenant en compte le contexte clinique. Les informations doivent être fournies de manière claire,
453 dans des langages et des formats adaptés aux publics destinataires.

454 *Pourquoi cela est important* : fournir des informations pertinentes en temps utile aux participants, au
455 cours de l'essai, facilite une recherche éthique, au bénéfice à la fois des participants et de la qualité
456 des résultats de l'essai. Il est essentiel que les participants potentiels à un essai ou inclus dans un
457 essai soient informés de manière appropriée. Toutefois, fournir des détails excessifs ou exhaustifs
458 peut être contre-productif, et venir submerger, troubler ou déconcerter les participants potentiels.
459 Des précautions doivent être prises pour communiquer de manière effective et permettre une
460 discussion utile. L'approche adéquate peut être influencée par le contexte de la recherche,
461 notamment des problèmes cliniques, culturels ou autres.

462 **Consentement pertinent**

463 *Message important* : le processus de consentement à l'essai doit être clairement expliqué aux
464 participants potentiels à l'essai, ainsi que les raisons pour lesquelles l'essai est réalisé, les
465 questions que l'essai cherche à résoudre, ce que cela implique pour les participants, et les
466 bénéfices potentiels et les risques de leur participation à l'essai. L'ampleur, la nature et le moment
467 de la communication des informations avant et pendant la procédure de consentement éclairé
468 doivent être guidés par le niveau des risques supplémentaires et l'engagement que la participation
469 à l'ECR implique, par rapport aux soins cliniques habituels ou aux circonstances auxquelles les
470 mêmes individus seraient normalement confrontés. Les informations fournies doivent
471 principalement porter sur les besoins et les attentes du participant éventuel, plutôt que sur
472 l'organisation ou les personnes réalisant l'ECR. Les informations de consentement doivent être
473 largement accessibles et facilement compréhensibles (p. ex. en termes de lisibilité), éviter l'emploi
474 d'un langage juridique ou technique, et être le plus succinctes possible. Les approches visant à
475 obtenir et maintenir un consentement, et la communication qui s'y rapporte doivent être adaptées à
476 l'ECR concerné.

477 *Pourquoi cela est important* : un consentement est valide s'il est éclairé, volontaire et accordé en
478 toute connaissance de cause avant de participer à l'essai. Dans certaines situations, il n'est pas
479 possible pour une personne de donner son consentement éclairé (p. ex., les nourrissons ou les
480 personnes atteintes d'incapacité mentale) ou il n'est concrètement pas faisable pour une personne
481 de le faire en raison de l'urgence de la situation médicale (p. ex., en cas de traumatisme ou
482 d'urgence médicale). De telles situations ne doivent pas automatiquement empêcher la réalisation
483 d'ECR (qui peuvent être le seul moyen de fournir des informations fiables sur la meilleure façon de
484 gérer ces problèmes de santé), mais des garanties appropriées doivent être mises en place pour
485 préserver les droits des personnes qui y participent. Pour certains essais et dans certaines
486 situations individuelles, un consentement explicite peut ne pas être nécessaire. Dans de tels cas,
487 les risques et la charge supplémentaires liés à la participation doivent être minimales par rapport aux
488 soins habituels qu'un participant potentiel pourrait recevoir en dehors de l'essai.

489 **Modification du consentement**

490 *Message important* : les participants doivent être libres d'arrêter ou de modifier la nature de leur
491 participation sans que cela n'affecte les soins habituels reçus, mais des précautions doivent être
492 prises pour déterminer la signification sous-jacente de ces décisions individuelles.

493 *Pourquoi cela est important* : le terme de « retrait du consentement » peut signifier différentes
494 choses selon les personnes. Des participants peuvent par exemple souhaiter arrêter de recevoir
495 l'intervention à l'étude. D'autres participants peuvent vouloir arrêter de venir aux visites de l'essai en
496 personne (mais peut-être accepter d'être contactés ou de fournir des informations sur leurs résultats
497 cliniques par l'intermédiaire de leur médecin habituel ou de systèmes de données de santé de
498 routine). Enfin, des participants peuvent ne plus souhaiter que leurs échantillons biologiques soient
499 analysés ou conservés, ou que leurs données soient traitées ou communiquées. Par conséquent, il
500 convient d'éviter l'utilisation de ce terme et de clarifier avec le ou les participants le niveau de
501 participation qu'ils souhaitent avoir et ce qu'ils veulent cesser. Si cette question n'est pas
502 correctement examinée et que le « retrait » est interprété avec préjugé comme signifiant le retrait
503 complet de l'étude, les participants à l'essai peuvent être inutilement et involontairement perdus
504 pour un suivi complet ou partiel, avec des implications possibles pour la fiabilité des résultats de
505 l'essai, et peuvent manquer des aspects de l'ECR qui leur importent (p. ex., la présence aux visites
506 de l'étude ou l'information sur l'avancée et les résultats de l'étude).

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

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

511 *Pourquoi cela est important* : la suppression de données peut entraîner des résultats non fiables ou
512 non concluants, avec des conséquences en matière d'éthique et de sécurité clinique pour les
513 participants poursuivant l'essai et pour les patients allant recevoir des soins à l'avenir (p. ex.
514 d'importants signaux de sécurité pourront être manquants). Il peut être approprié de garder les
515 données qui ont déjà été collectées disponibles pour analyse afin de démontrer ou de préserver
516 l'intégrité de l'essai. Les personnes impliquées dans un essai et celles dont les soins sont
517 influencés par les résultats de l'essai doivent pouvoir être certaines que les données sont valides, et
518 qu'elles n'ont pas été modifiées de manière non intentionnelle, délibérée ou malveillante.

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

520 *Message important* : la détection et la gestion des informations pertinentes pour la sécurité des
521 participants à l'essai doivent être adaptées à la population de l'essai et aux connaissances déjà
522 acquises sur les effets des interventions. De telles approches peuvent être modifiées lorsque de
523 nouvelles données sont disponibles (p. ex. provenant d'autres essais cliniques réalisés dans la
524 population concernée). Dans certaines circonstances, il peut être approprié d'exclure certains
525 groupes d'individus d'un essai si le risque est excessif pour leur santé (par rapport au gain
526 potentiel), et qu'il ne peut pas être atténué par des stratégies cliniques acceptables. Pour certains
527 essais soumis à l'aveugle, il peut arriver que la connaissance de l'intervention attribuée à un
528 participant individuel puisse influencer de manière substantielle la prise en charge médicale
529 immédiate du participant. Dans de telles circonstances, il doit être possible de lever la mise à
530 l'aveugle de l'attribution du traitement et de divulguer le traitement reçu par le participant sans délai
531 à l'équipe médicale qui le prend en charge.

532 *Pourquoi cela est important* : les procédures utilisées pour détecter, évaluer et résoudre les
533 événements indésirables pour les participants individuels doivent être élaborées en exploitant les
534 données déjà connues sur les effets de l'intervention provenant de recherches précédentes ou d'un
535 usage antérieur, mais également les caractéristiques épidémiologiques et cliniques générales de la
536 population visée par l'essai (p. ex. données démographiques, comorbidités et interventions
537 concomitantes). Si de nouvelles informations émergent au cours de l'essai (p. ex. venant d'autres
538 essais ou à la suite d'un conseil émis par le comité de surveillance des données), alors les
539 processus et les procédures de gestion de la sécurité des participants individuels doivent être
540 examinés et peuvent nécessiter une modification (p. ex. des modifications concernant la nature et le
541 moment des évaluations, la formation dispensée au personnel chargé de l'essai, les informations
542 fournies aux participants ou les critères d'éligibilité pour l'essai).

543 Communication de nouvelles données concernant l'intervention

544 *Message important* : lors d'un essai en cours, il est possible que de nouvelles données deviennent
545 disponibles (provenant de l'essai ou de sources externes), qui modifient considérablement les
546 connaissances sur les effets de l'intervention pour tous les participants ou certains d'entre eux. Ces
547 données doivent être communiquées aux personnes impliquées dans la supervision, la réalisation
548 ou la participation à l'essai clinique et pour lesquelles elles sont pertinentes (p. ex. parce que ces
549 données peuvent affecter la compréhension de l'intervention par ces personnes, ou parce que ces
550 personnes sont tenues de prendre certaines mesures). De telles communications et rapports
551 doivent être informatifs, délivrés dans des délais opportuns et exploitables.

552 *Pourquoi cela est important* : les rapports excessifs, non pertinents ou non informatifs (en particulier
553 de cas individuels) dévient l'attention qui devrait être portée à des événements qui nécessitent une
554 action. Il est souvent préférable de produire et de diffuser des mises à jour périodiques mises en
555 contexte qui se focalisent sur les questions de sécurité importantes. Ces rapports peuvent
556 également être transmis au comité de surveillance des données (pour examen dans le contexte des
557 données d'essai émergentes non soumises à l'aveugle) et aux organismes réglementaires (pour
558 examen des implications pour les participants à d'autres essais et pour le groupe plus large de
559 patients et du public). Les rapports doivent être distribués dans un format adapté et un délai
560 proportionné à l'action qui semble nécessaire, auprès du public destinataire (p. ex. participants,
561 cliniciens, organismes réglementaires).

562

563

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

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

571 **Collaboration avec les personnes et les communautés**

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

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

583 **Collaboration entre les organisations**

584 *Message important* : il est important que les interactions entre les personnes de différentes
585 organisations, notamment entre celles qui disposent d'importants moyens, quels qu'ils soient, et
586 celles qui disposent de peu de moyens, et entre les secteurs commerciaux, universitaires et
587 médicaux, soient impartiales et respectueuses des intérêts, préoccupations et valeurs de
588 l'ensemble des personnes concernées, notamment des participants à l'essai et de leurs
589 communautés. Travailler en collaboration avec les partenaires pour déterminer les caractéristiques
590 d'un ECR qui sont essentielles à sa qualité, et soutenir une approche de mise en œuvre adaptée à
591 l'environnement et au contexte peut améliorer la résilience et l'efficacité d'un essai.

592 *Pourquoi cela est important* : travailler en collaboration permet de partager les idées et les
593 compétences, d'éviter les approches mal alignées et les priorités sensiblement différentes, et peut
594 maximiser l'utilisation des ressources et augmenter l'efficacité.

595 **Transparence**

596 *Message important* : les essais cliniques doivent être enregistrés dès le début sur une base de
597 données des essais accessible au public. Rendre publiques les autres informations sur l'essai (y
598 compris le protocole de l'essai et d'autres documentations d'essai) est fortement recommandé.
599 Lorsque l'ECR est achevé, les rapports de l'essai doivent être mis à la disposition du public dans
600 des délais opportuns (généralement dans les 12 mois), et doivent décrire le schéma, les méthodes
601 et les résultats de l'essai de manière claire et transparente. Il peut être utile que ces rapports soient
602 disponibles dans des formats permettant à des lecteurs aussi bien professionnels que profanes de
603 comprendre et d'interpréter les résultats. La notification des résultats aux participants et au public
604 nécessite des approches différentes de celles qui sont utilisées pour la communication des résultats

605 à la communauté clinique et scientifique. Le partage des données doit être rendu possible dans des
606 délais convenables, si cela est acceptable sur les plans éthique et scientifique, et si cela est
607 réalisable.

608 *Pourquoi cela est important* : la transparence et le partage des informations concernant les
609 interventions médicales contribuent à alimenter les connaissances, à instaurer et maintenir la
610 confiance, et à rassurer les participants à l'ECR mais aussi les non-participants. La communication
611 en temps utile des résultats de l'essai (quels qu'ils soient) est essentielle pour orienter les
612 recherches futures, réduire la répétition d'efforts inutiles (qui gaspillent les ressources) et permettre
613 aux prestataires de santé d'être guidés par une base de preuves actualisée. Une bonne
614 communication peut également contribuer à d'autres efforts et ainsi encourager des collaborations
615 potentielles et augmenter la participation éclairée aux ECR.

616

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

618 Veiller à ce qu'un essai soit mis en place de manière à être réalisable et à produire des résultats
619 fiables et exploitables est un devoir scientifique et éthique important. La prise en compte du
620 contexte et des ressources existantes dans le cadre d'un essai proposé peut contribuer à une
621 conception plus efficace de l'essai.

622 **Environnement et contexte**

623 *Message important* : lors de la conception et de la mise en œuvre des ECR, les caractéristiques des
624 environnements dans lesquels les ECR se déroulent doivent être identifiées et prises en compte.
625 Cela peut inclure les besoins de santé et les préférences des communautés, leur capacité à
626 accéder aux soins, et leur compréhension des essais cliniques, tels qu'ils ont été identifiés grâce à
627 une participation, une consultation et un engagement appropriés avec les patients et le public.

628 *Pourquoi cela est important* : ces caractéristiques, ainsi que la nature et la complexité de la
629 recherche, sont essentielles pour identifier les questions éthiques en jeu ainsi que les problèmes,
630 les contraintes et les avantages liés à la réalisation d'un ECR dans cet environnement. Des ECR
631 pertinents et accessibles auront davantage de chances de recruter un nombre suffisant de
632 participants. Une sollicitation appropriée des patients et du public et une bonne information des
633 communautés concernées contribuent à favoriser un recrutement efficace et l'adoption ultérieure
634 des résultats.

635 **Utilisation des ressources existantes**

636 *Message important* : les ECR doivent être adaptés afin d'être réalisables au sein des infrastructures
637 disponibles dans les environnements concernés. Cette précaution comprend l'utilisation optimale
638 des ressources et des infrastructures préexistantes, notamment l'utilisation de l'expertise, des
639 compétences, des normes professionnelles et des mécanismes de contrôle de la qualité associés
640 aux pratiques des soins de santé de routine. Si toutes les personnes participant à la réalisation d'un
641 ECR doivent être qualifiées quant à leur éducation, leur formation et leur expérience pour réaliser
642 leurs tâches respectives, il doit également être souligné que de nombreux aspects de la réalisation
643 d'un essai clinique correspondent à des soins de routine, et peuvent, par conséquent, ne pas
644 nécessiter de formation, de procédures ou de contrôles supplémentaires.

645 *Pourquoi cela est important* : les ECR ne doivent pas gaspiller le temps des équipes et des
646 participants, les interventions à l'étude et les fournitures médicales, l'énergie ou les ressources

647 environnementales. Les atouts et les dispositifs de sécurité existants des systèmes de routine ne
648 doivent pas être dupliqués ou modifiés sans justification détaillée. Plus les procédures des essais
649 sont proches de la pratique de routine (pour les participants et les équipes), plus elles auront de
650 chances d'être réalisées de manière efficace et efficiente, et plus le risque d'erreur sera faible,
651 améliorant ainsi la qualité.

652

653 **5. Les bons ECR gèrent la qualité de manière efficace et efficiente**

654 La réalisation d'un essai de grande qualité nécessite une prise de décision en toute connaissance
655 de cause et une exécution coordonnée. Une bonne gouvernance et une bonne gestion de la qualité
656 des essais peuvent contribuer à la réalisation de ces caractéristiques.

657 **Conseil et prise de décision en toute connaissance de cause**

658 *Message important* : les ECR doivent être soumis à un examen suffisant pour favoriser la réalisation
659 d'un essai informatif, éthique et efficace, et éviter, corriger ou atténuer les problèmes.

660 *Pourquoi cela est important* : une gouvernance efficace et efficiente (p. ex. par le biais d'un comité
661 de direction des essais) contribue à maintenir l'intégrité scientifique et éthique d'un essai, et
662 conseille sur les lignes de conduite appropriées. Elle doit être structurée afin de permettre une
663 réponse efficace aux problèmes qui peuvent survenir, en particulier lorsque l'essai implique de
664 multiples organisations, et de permettre une mise en œuvre raisonnablement cohérente dans le
665 cadre de l'essai.

666 La composition des structures de gouvernance des essais doit témoigner de l'expertise nécessaire
667 pour examiner les rôles, les responsabilités et les risques principaux, et doit s'appuyer sur les divers
668 atouts et capacités des personnes concernées. L'obligation pour tout membre ou toute partie d'une
669 structure de gouvernance de disposer de son indépendance vis-à-vis du promoteur de l'essai et de
670 la direction de l'essai doit être respectée. Pour cela, il est indispensable d'évaluer le risque que le
671 jugement et les conseils émis par tout membre ou toute partie d'une telle structure de gouvernance
672 puissent être influencés (ou perçus comme étant influencés) de manière substantielle par les
673 relations qu'il/elle entretient avec le promoteur de l'essai ou la direction de l'essai.

674 Les approches de gouvernance doivent tenir compte du coût d'opportunité des activités associées
675 en examinant dans quelle mesure elles peuvent empêcher les participants et les communautés de
676 bénéficier d'une intervention efficace ou prolonger la durée d'utilisation d'une intervention inefficace
677 ou dangereuse. Les activités de gouvernance prolongées ou excessives, qui entraînent des coûts
678 inutiles, détériorent les schémas des essais de taille ou de durée suffisante, ou découragent les
679 cliniciens et les participants de s'impliquer doivent être évitées.

680 **Protection de l'intégrité de l'essai**

681 L'intégrité des résultats de l'essai doit être protégée en s'assurant que les décisions concernant le
682 schéma, la réalisation et l'analyse de l'essai ne sont pas influencées par l'accès prématuré à des
683 données relatives aux résultats émergents avec levée d'aveugle.

684 **Planification du succès et focalisation sur les problèmes significatifs**

685 *Message important* : une bonne qualité doit être visée de manière prospective lors de la conception
686 et de la mise en œuvre des ECR, plutôt que de vouloir essayer de détecter rétrospectivement les
687 problèmes après qu'ils sont survenus (lorsqu'ils ne peuvent souvent plus être rectifiés). Les ECR
688 doivent être décrits dans un protocole bien articulé, concis et opérationnellement viable, qui est

689 personnalisé pour être applicable au sein de l'infrastructure disponible dans les environnements
690 concernés.

691 *Pourquoi cela est important* : plutôt que d'essayer d'éviter tous les problèmes possibles, l'objectif
692 doit être d'identifier les principaux problèmes susceptibles d'avoir un impact significatif sur le bien-
693 être et la sécurité des participants ou sur la prise de décision basée sur les résultats de l'essai. Les
694 efforts peuvent ainsi viser à minimiser, atténuer ou surveiller ces problèmes. Une telle évaluation
695 doit prendre en compte le contexte de l'ECR, et les éléments qui s'ajoutent ou se démarquent par
696 rapport aux soins de routine. De façon générale, ces considérations peuvent être regroupées sous
697 quatre catégories :

- 698 • *les facteurs associés à l'intervention* (p. ex. effets indésirables connus et potentiels ;
699 comorbidités ou traitements concomitants susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité ;
700 exigences particulières pour l'administration de l'intervention) ;
- 701 • *les facteurs associés aux évaluations nécessaires pour répondre à l'objectif de l'essai, mais qui*
702 *ne feraient pas partie des soins habituels* (p. ex. examens invasifs supplémentaires) ;
- 703 • *les conséquences sur les ressources* (p. ex. nécessité d'examens d'imagerie ou biologiques
704 spécialisés ; procédures peu familières ou nouvelles nécessitant une formation
705 complémentaire) ;
- 706 • *les conséquences éthiques et de confidentialité* (p. ex. accès aux dossiers médicaux et partage
707 des données médicales avec les laboratoires pharmaceutiques, les chercheurs ou les
708 organismes réglementaires).

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

714 **Surveillance, audit et inspection de la qualité de l'étude**

715 *Message important* : la nature et la fréquence des activités de surveillance, d'audit et d'inspection
716 des essais doivent être proportionnelles aux risques identifiés pour la qualité de l'étude.

717 *Pourquoi cela est important* : les bonnes activités de surveillance, d'audit et d'inspection identifient
718 les problèmes importants (déviations majeures du protocole ou problèmes inattendus menaçant de
719 compromettre la fiabilité des résultats ou la protection des droits des participants et leur bien-être) et
720 fournissent la possibilité d'améliorer la qualité (p. ex. par des modifications du protocole et des
721 procédures, par la formation et le mentorat de l'équipe, ou par des informations transmises aux
722 participants). Des activités excessives de surveillance, d'audit et d'inspection, et l'absence de
723 focalisation sur les détails ayant un bénéfice important pour la qualité de l'essai gaspillent les
724 ressources, provoquent des distractions et démotivent les équipes.

725 Une surveillance rationnelle se concentre sur les problèmes qui affectent beaucoup les participants
726 à l'essai et la fiabilité des résultats (p. ex. recrutement dans l'essai, observance de l'intervention
727 attribuée, procédure en aveugle et exhaustivité du suivi). Elle justifie les actions correctives, soutient
728 l'équipe et permet des améliorations. Il est important de ne pas confondre documentation
729 supplémentaire et meilleure qualité. Parmi les approches possibles, citons l'examen centralisé
730 (comprenant l'analyse statistique) des données de l'essai et des indicateurs de performance pour
731 évaluer les performances des équipes et des sites, le soutien et l'encadrement en personne ou

732 virtuel des équipes de l'essai (p. ex., par la surveillance des visites d'étude, avec le consentement
733 des participants), et les visites des sites et infrastructures d'essai clinique.

734 Les exigences de réglementation, d'audit ou d'inspection doivent être proportionnées et tenir
735 compte des qualités et des objectifs scientifiques et éthiques d'un ECR. Elles doivent mesurer le
736 coût d'opportunité, et éviter de fixer des exigences non pertinentes ou disproportionnées qui
737 pourraient décourager la réalisation de bons ECR, ou la participation à de bons ECR conçus pour
738 répondre à d'importantes questions.

739

740 Conclusion

741 Les ECR jouent un rôle central dans l'établissement des preuves nécessaires pour justifier du
742 développement et de la mise en œuvre d'interventions pour améliorer la santé. En mettant en avant
743 les avantages uniques de la randomisation, ce guide promeut une méthodologie qui, lorsqu'elle est
744 mise en œuvre de manière efficace, permet de répondre aux questions de manière fiable.

745 L'investissement dans les principes énoncés dans cette directive, et leur respect renforceront la
746 qualité éthique et scientifique de tout ECR. Cette directive reconnaît que l'application des principes
747 énoncés sera différente d'un essai à un autre. Toutefois, les objectifs essentiels restent les mêmes
748 et un bon essai appliquera tous les principes de manière avisée. En complétant les messages clés
749 par des explications sur leur importance, la directive peut servir d'outil pour encourager et justifier
750 l'application personnalisée des principes dans le cadre d'un essai ou d'un contexte particulier.

751 Il est important de reconnaître et de surmonter les obstacles à la mise en œuvre des principes de
752 cette directive. Les essais cliniques ont besoin de systèmes et de fonctions administratives solides
753 pour être concluants, mais ces mêmes systèmes et fonctions administratives peuvent ne pas
754 faciliter, voire empêcher, la poursuite des principes de bons ECR, au détriment de la santé et du
755 bien-être des individus et de la population.

756 Si la directive aide la communauté des essais cliniques à développer, financer, participer, réaliser,
757 réglementer et utiliser plus efficacement les bons essais, elle aura atteint son objectif. Toutefois, les
758 auteurs apprécieront toute recommandation de modification ou d'amélioration fondée sur
759 l'expérience acquise.

760 Veuillez envoyer vos commentaires à contact@goodtrials.org en vue de leur prise en compte dans
761 les futurs travaux du Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques (Good
762 Clinical Trials Collaborative).

763 **Élaboration de la directive**

764 **Secrétariat du Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques (Good** 765 **Clinical Trials Collaborative)**

- 766 • Martin Landray | Senior Lead
- 767 • Nick Medhurst | Team Lead
- 768 • Charlie Rowley | Project Manager
- 769 • Nana Shimosako | Project Manager
- 770 • Alice Barney | Coordinator
- 771 • Aisha Mazhar | Officer
- 772 • Isabel Smith | Officer

773

774 avec un remerciement particulier à

- 775 • Christina Reith | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford

776

777 **Comité de pilotage du Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques** 778 **(Good Clinical Trials Collaborative Steering Group)**

- 779 • Rob Califf | anciennement Verily Life Sciences et Google Health
- 780 • Mimi Darko | Food And Drugs Authority, Ghana
- 781 • Jim Elliott | UK Health Research Authority
- 782 • Jeremy Farrar | Wellcome Trust
- 783 • Ian Hudson | Bill & Melinda Gates Foundation
- 784 • Dorcas Kamuya | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 785 • Kathryn Maitland | KEMRI-Wellcome Trust Research Programme
- 786 • Vasee Moorthy | World Health Organization
- 787 • Amrit Ray | Biohaven Pharmaceuticals
- 788 • Nancy Roach | Fight Colorectal Cancer
- 789 • Soumya Swaminathan | World Health Organization
- 790 • Fergus Sweeney (Observer) | European Medicines Agency
- 791 • Janet Woodcock (Observer) | U.S. Food & Drug Administration

792

793 **Remerciements**

794 Le travail du Groupe de collaboration pour la réalisation de bons essais cliniques (Good Clinical
795 Trials Collaborative) a été rendu possible grâce aux subventions généreuses de Bill & Melinda
796 Gates Foundation et de Wellcome Trust.

797 En reconnaissant les contributions des personnes nommées ci-dessous, nous ne prétendons pas
798 qu'elles approuvent la directive, mais nous souhaitons leur exprimer notre gratitude pour le temps et
799 l'expertise qu'elles ont consacrés bénévolement à son élaboration.

800

- 801 • John H. Alexander | Duke Clinical Research Institute, Duke University
- 802 • Susana Almeida | Medicines for Europe
- 803 • Frank E. Baiden | Department of Clinical Research, London School of Hygiene and Tropical
804 Medicine
- 805 • Sunita Sheel Bandewar | Vidhayak Trust ; Health, Ethics and Law Institute of FMES
- 806 • Trishna Bharadia | Independent Patient Advocate
- 807 • Barbara E. Bierer | Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
- 808 • Anders Bjartell | Skåne University Hospital and Lund University

- 809 • Gillian Booth | University of Leeds
- 810 • Devi Leena Bose | International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)
- 811 • Louise Bowman | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 812 • Marc Buyse | International Drug Development Institute (IDDI), Louvain-la-Neuve, Belgique
- 813 • Marina Cardozo Vasco, PhD | Flutter Innovation
- 814 • Nichapa Choengsamor | DSIL Global
- 815 • Adam Cohen | Leiden University Medical Centre
- 816 • Sarah Collen | European Association of Urology
- 817 • Rory Collins | Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit (CTSU), University of Oxford
- 818 • Sabrina Comic-Savic | Trialspark
- 819 • Janet Darbyshire | University College London
- 820 • PJ Devereaux | McMaster University
- 821 • Martin Dreyling | LMU University Hospital, Department of Medicine III
- 822 • John Eikelboom | David Braley Cardiac Vascular and Stroke Research Institute, Hamilton Health Sciences, McMaster University
- 823 • M. Khair ElZarrad (Observer) | CDER - U.S. Food & Drug Administration
- 824 • Ezekiel J. Emanuel | Department of Medical Ethics and Health Policy, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania
- 825 • Jonathan Emberson | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 826 • Marcela Fajardo-Moser | ERA-EDTA
- 827 • Andrew J. Farmer | NIHR Health Technology Assessment Programme
- 828 • Barbara Farrell | UK Trial Managers' Network
- 829 • Dean A. Fergusson | Ottawa Hospital Research institute
- 830 • Morenike Oluwatoyin Folayan | Faculty of Health Science, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria
- 831 • Alan G Fraser | Cardiff University
- 832 • Janet Frost | Independent Adviser
- 833 • Christian Gisselbrecht | European Hematology Association
- 834 • Jennifer Harris | Association of the British Pharmaceutical Industry
- 835 • Richard Haynes | MRC Population Health Research Unit and Clinical Trial Service Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 836 • Chris Hayward | Peninsula Clinical Trials Unit, University of Plymouth
- 837 • J.M. den Heijer | Centre for Human Drug Research, Leyde
- 838 • Kaustubh Joag | Centre for Mental Health Law & Policy, ILS, Pune
- 839 • Pichet Kamolrungsantisuk | Medical Research Network for Social, Medical Research Foundation Thailand
- 840 • Evelyne Kestelyn | Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU)
- 841 • Patricia Kingori | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 842 • Carol Knott | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 843 • Denis Lacombe | European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- 844 • Trudie Lang | The Global Health Network, University of Oxford
- 845 • Roger J. Lewis | Berry Consultants, LLC, Austin, Texas
- 846 • Anne S Lindblad | anciennement The Emmes Company LLC
- 847 • Amalee McCoy | Independent
- 848 • Maisie McKenzie | Patient and Public Involvement and Engagement Adviser
- 849 • Georgina McMasters | Independent Lay Adviser
- 850 • Ann Meeker-O'Connell | anciennement Vertex Pharmaceuticals
- 851 • Usha Menon | MRC Clinical Trials Unit, Institute of Clinical Trials & Methodology, University College London
- 852 • Janet Messer | Health Research Authority
- 853 • Hamid Moradi | Associate Clinical Professor
- 854 • Neetha Shagan Morar | HIV Prevention Research Unit, South African Medical Research Council (HPRU, SAMRC)
- 855 • Briggs W. Morrison | Independent

- 864 • Henry Mwandumba | Malawi Liverpool Wellcome Clinical Research Programme
- 865 • Della Ogunleye | Independent Lay Adviser
- 866 • Martin O’Kane | MHRA
- 867 • Deepa Pandit | Centre for Mental Health Law and Policy, Indian Law Society, Pune
- 868 • Michael Parker | Ethox Centre, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 869 • Nicola Perrin | Independent
- 870 • Nittaya Phanuphak | Institute of HIV Research and Innovation (IHRI)
- 871 • Sheuli Porkess | Actaros
- 872 • Ian Roberts | LSHTM
- 873 • John Roberts | Independent Lay Adviser
- 874 • Sara Román Galdrán | European Hematology Association
- 875 • Michel Satya Naslavsky | Human Genome and Stem Cell Research Center, Biosciences
- 876 Institute, University of São Paulo
- 877 • Daniel I. Sessler | Michael Cudahy Professor & Chair, Department of Outcomes Research,
- 878 Cleveland Clinic
- 879 • Rachit Shah | Quicksand Design Studio Pvt. Ltd
- 880 • Joseph Skhosana | Independent
- 881 • Natalie Staplin | Nuffield Department of Population Health, University of Oxford
- 882 • Kannan Subramaniam Viatris
- 883 • Jeremy Sugarman | Harvey M. Meyerhoff Professor of Bioethics and Medicine, Berman Institute
- 884 of Bioethics and School of Medicine, Johns Hopkins University
- 885 • Matthew R Sydes | MRC Clinical Trials Unit at UCL, Institute of Clinical Trials and Methodology
- 886 & BHF Data Science Centre with HDR UK
- 887 • Wojciech Szczeklik | Jagiellonian University Medical College, Cracovie
- 888 • Pamela Tenaerts | Medable (anciennement Clinical Trials Transformation Initiative)
- 889 • Shaun Treweek | Health Services Research Unit, University of Aberdeen
- 890 • Catherine Wandie | Matchboxology
- 891 • Christoph Wanner | European Renal Association-European Dialysis and Transplantation
- 892 Association
- 893 • Tanyaporn Wansom | Independent
- 894 • Nicholas J White | Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical
- 895 Medicine, Mahidol University, Bangkok
- 896 • Scott Williams | Independent
- 897 • Janet Wittes | WCG Statistics Collaborative