

Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF)

ÉVALUATION CLINIQUE

Titre complet de l'étude	
Titre court	
N° du protocole	
N° de la version	
Produit médical d'étude	
Date d'examen	
Nom de l'évaluateur	

MODÈLE D'ÉVALUATION CLINIQUE DES DEMANDES D'ESSAI CLINIQUE

Version	Date	Commentaires
Version 1	Septembre 2018	Visé par le comité directeur de l'AVAREF à Entebbe (Ouganda)
Version 2	Octobre 2019	À soumettre pour adoption à l'Assemblée de l'AVAREF à Victoria Falls, au Zimbabwe

Informations générales à l'intention des évaluateurs :

- Le texte en bleu et en bas de page est indicatif et vise à souligner des aspects à prendre en compte lors de l'évaluation. Il convient de le supprimer avant de soumettre l'évaluation finale au parrain
- Pour les produits médicaux de l'étude (IMP) ayant un MA : veuillez indiquer si l'IMP sera utilisé sur autorisation commerciale, ou si la population, la dose, le schéma thérapeutique, l'indication ou la durée sont différents. Si c'est le cas, il faut présenter l'information qui le justifie dans les sections suivantes
- Il faut cocher la case « sans objet » (s.o.) si l'information n'est pas nécessaire. Dans ce cas, le parrain doit produire un justificatif. L'évaluateur doit faire des observations concernant l'acceptabilité de l'information.

1.1 Données de base

1.1.1 Phase de l'essai

Lieu de travail :

Observations (en cas de désaccord avec la phase d'étude proposée) :

1.1.2 Situation thérapeutique

Lieu de travail :

Brève description de la maladie :

1.1.3 Mécanisme d'action, classe de médicament

Lieu de travail :

Ajouter une **brève** description :

1.2 État du développement

Lieu de travail :

Brève présentation des données pharmacocinétiques cliniques, des données d'efficacité et d'innocuité présentées dans l'IB¹ utilisé dans les précédents essais ou issues des indications précédemment étudiées pour l'/les IMP. Des études non cliniques peuvent également être présentées pour des essais précliniques ou de première administration à l'homme (FIH). Il faut tenir compte de la justification donnée, sur la base des données non cliniques, en ce qui concerne la dose initiale proposée, les étapes de prise et le niveau maximal

¹ Le médicament de marque innovatrice (IB) présente sommairement tous les essais cliniques effectués avant celui qui est examiné. L'évaluateur peut demander le rapport d'étude complet, y compris les appendices, s'il juge de la nécessité d'une évaluation plus approfondie des données cliniques.

d'exposition.

Discussion du développement clinique par l'évaluateur :

1.3 Essai clinique proposé

1.3.1 Raison d'être de l'essai clinique

La raison d'être de l'essai donnée par le parrain est-elle acceptable ? Oui Non

Lieu de travail :

- Tenir compte de la nouveauté de l'essai, pour ce qui concerne sa pertinence et le besoin médical auquel il entend répondre.

Observations :

1.3.2 Objectif(s) et point(s) critique(s) primaire(s)

Liste des objectifs primaires

Le(s) premier(s) objectif(s) est/sont clairement défini(s), quantifiable(s) et acceptable(s) Oui Non

Liste des points critiques primaires :

Le(s) point(s) critique(s) primaire(s) est/sont acceptable(s) Oui Non

Lieu de travail :

- Ne pas oublier qu'il existe des points critiques primaires reconnus pour ce type d'étude ou d'indication. Vérifier s'ils correspondent aux objectifs et s'ils sont validés.

Observations :

1.3.3 Objectif(s) et point(s) critique(s) secondaire(s)

Liste des objectifs secondaires	
L'(les) objectif(s) secondaire(s) est/sont clairement défini(s), quantifiable(s) et acceptable(s)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Liste des points critiques secondaires :	
Le(s) point(s) critique(s) secondaire(s) est/sont acceptable(s)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.4 Population de l'étude selon le protocole d'étude

Volontaires en bonne santé/patients	Volontaires en bonne santé <input type="checkbox"/> Participants <input type="checkbox"/>
Tranche d'âge	Adultes <input type="checkbox"/> Enfants ou adolescents <input type="checkbox"/> Personnes âgées ≥65 ans <input type="checkbox"/> Tranche d'âge si des enfants ou adolescents sont proposés
Sexe :	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
	Femmes en âge de procréer sous contraception — préciser le nombre
	Femmes en âge de procréer sans contraception — préciser le nombre
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.5 Critères d'inclusion

Liste des critères d'inclusion :	
Les critères d'inclusion sont rationnellement définis, représentatifs de la population cible et acceptables	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
<ul style="list-style-type: none"> Tenir également compte du sexe et de l'âge des participants, et déterminer si un groupe précis est exclu ou sous-représenté. 	
Observations :	

1.3.6 Critères d'exclusion :

Liste des critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion sont rationnellement définis et conformes au profil d'innocuité de l'IMP ou du produit retenu à des fins de comparaison : Oui Non

Lieu de travail :

- Vérifier si une justification est apportée en cas d'exclusion ou de sous-représentation d'un groupe précis
- Pour les produits agréés : tenir compte des contre-indications incluses dans le SmPC du produit médical d'étude, du produit de référence et des produits médicaux auxiliaires.

Observations :

1.3.7 Populations vulnérables et essais cliniques dans des situations d'urgence

Les populations vulnérables² participent à l'étude

Si oui, préciser la/les population(s) dont il s'agit :

L'inclusion de la (des) population(s) vulnérable(s) est **justifiable** Oui Non s.o.

Le **profil « avantage/risque »** est acceptable Oui Non s.o.

Uniquement pour les essais cliniques d'urgence : l'essai apporte-t-il un avantage direct cliniquement pertinent pour les participants ? Oui Non s.o.

Lieu de travail :

- L'inclusion d'une population vulnérable se justifie seulement si cette information ne peut pas être obtenue des populations non vulnérables
- Pour les handicapés et les mineurs, l'essai devrait offrir à eux ou leurs représentants un certain avantage direct.

Observations :

1.3.8 Plan et conception de l'étude

Le plan et la conception proposés pour l'étude sont-ils acceptables ?
Oui Non

² Les femmes enceintes et allaitantes, les femmes en âge de procréer n'étant pas sous contraception, les personnes handicapées incapables de décider par elles-mêmes et/ou celles pouvant prendre une décision.

Lieu de travail :

- **Brève** description du plan et de la conception de l'étude, et si possible, inclure un diagramme ou un organigramme
- Faire ressortir la durée escomptée de la participation de chacun, ainsi qu'une description de l'ordre retenu et de la durée de toutes les périodes de l'essai clinique, y compris le suivi.

Observations :

1.3.9 Traitement administré au cours de l'étude

1.3.9.1 Produit(s) médical/médicaux de l'étude

(copier et reprendre cette section, si besoin est)

Résumé de l'utilisation proposée de l'IMP dans le présent essai :

La justification de la (des) dose(s)/étape(s) de dosage, de la raison d'être du dosage, du mode d'administration, du schéma thérapeutique, de la durée du traitement et des modifications de la dose de l'IMP est-elle acceptable ?

Oui Non Autres (observations)

Lieu de travail :

- Tenir compte de la (des) dose(s)/étape(s) de dosage, de la raison d'être du dosage, du mode d'administration, du schéma thérapeutique, de la durée du traitement et des modifications de la dose.

Observations :

1.3.9.2 IMP/placebo(s)/produit(s) médical(aux) auxiliaire(s) servant de référence

(Copier et reprendre cette section, si besoin est)

IMP(s) de référence

Le protocole d'étude propose le recours à un IMP de référence

Brève information sur le produit de référence :

Inclure les informations sur la dose, le mode d'administration, le schéma thérapeutique, la durée du traitement et la période de washout

Le produit de référence est une thérapie normalisée selon :

MODÈLE D'ÉVALUATION CLINIQUE DES DEMANDES D'ESSAI CLINIQUE

<ul style="list-style-type: none">• le SmPC <input type="checkbox"/>• les directives nationales ou internationales³ <input type="checkbox"/>• des publications scientifiques⁴ <input type="checkbox"/>
Le recours au produit de référence est justifié et acceptable : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Tenir compte de la raison d'être du dosage, du mode d'administration, du schéma thérapeutique, de la durée du traitement et des modifications de la dose.
Lieu de travail :
Observations :

Placebo

Le protocole d'étude propose le recours à un placebo <input type="checkbox"/>
Le recours à une conception contrôlée par placebo est tout à fait justifié : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Prendre des cas d'exemple en l'absence d'une intervention prouvée disponible ou lorsque l'utilisation du placebo est nécessaire pour établir l'efficacité et la sécurité d'une intervention, mais sans gravement ou irréversiblement nuire au patient recevant le placebo
Une justification (moins détaillée) est nécessaire pour les essais dans lesquels le groupe placebo recevra également un traitement actif. Le participant du groupe placebo doit recevoir au moins des soins de qualité.
Lieu de travail :
Observations :

Produit(s) médical(aux) auxiliaire(s)

Le protocole d'étude propose le recours au(x) produit(s) médical(aux) auxiliaire(s) ⁵ <input type="checkbox"/>

³ Inclure une référence sur les directives dans la section réservée aux observations.

⁴ Inclure la référence dans la section réservée aux observations.

⁵ Ils englobent la thérapie de base, le(s) médicament(s) de secours, les agents limitatifs et/ou les produits médicaux nécessaires pour évaluer les points critiques.

<p>Le recours aux produits médicaux auxiliaires pour l'étude est justifié et acceptable: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Informer l'évaluateur de la qualité si l'utilisation d'un produit médical auxiliaire dans l'étude n'est pas enregistrée.</p>
Lieu de travail :
Observations :

1.3.9.3 Autres considérations concernant les essais recourant à un dispositif médical

L'essai inclut l'étude sur un ou plusieurs dispositifs médicaux	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
L'utilisation et l'étude du dispositif médical sont jugés acceptables ^{6,7}	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.10 Sécurité : liste des risques de sécurité importants liés aux traitements administrés lors de l'étude (IMP/produits de référence/produits médicaux auxiliaires/dispositifs médicaux)

Lieu de travail :
Brève description des risques de sécurité importants liés aux traitements administrés lors de l'étude qui ont été identifiés dans les précédents essais cliniques, tel qu'indiqué dans l'IB ou le SmPC, ou même dans une autre source ⁸ .
Observations :

1.3.11 Aspects cliniques cécitants et non cécitants (le cas échéant)

La marche à suivre en cas d'urgence non cécitante est décrite dans le protocole et est acceptable :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si le résultat d'un laboratoire précis ou une réaction négative précise indique une affectation des traitements, il existe des mesures additionnelles pour	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

⁶ Pour les définitions et la classification des dispositifs médicaux, voir: Modèle de cadre réglementaire mondial de l'OMS relatif aux dispositifs médicaux incluant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, 2017 - Série technique de l'OMS sur les dispositifs médicaux.

⁷ Tenir aussi compte des produits et logiciels de diagnostic.

⁸ Pour obtenir une liste des risques d'innocuité importants liés aux traitements administrés lors des essais non cliniques, consulter la section correspondante dans l'évaluation non clinique.

se prémunir contre une situation cécitante :
Lieu de travail :
Observations :

1.3.12 Mesures contraceptives

Risque(s) qu'encourent l'embryon et/ou le fœtus⁹:	
<u>Catégorie générale de risques</u> Sur la base des données cliniques et non cliniques, le risque de tératogénicité ou de fœtotoxicité dans la grossesse débutante est : Prouvé/suspecté <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/>	
Considérer le risque comme étant possible s'il est inconnu.	
Les mesures contraceptives sont-elles suffisamment définies et acceptables ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si non – cocher la case appropriée ci-après et commenter	
La méthode contraceptive proposée aux femmes en âge de procréer de l'étude est insuffisante, ou alors une méthode efficace est indiquée comme étant très efficace (par ex., à double verrou)	<input type="checkbox"/>
La contraception des participants de sexe masculin est requise, mais n'est pas incluse ou est insuffisante dans le protocole	<input type="checkbox"/>
La contraception à la fin du traitement n'est pas incluse dans le protocole, ou alors la durée de la contraception est insuffisante	<input type="checkbox"/>
Le contrôle de grossesse lors de l'examen n'est pas inclus, ou alors il y a un intervalle insuffisant entre le moment où le test de grossesse a été effectué et le début du traitement	<input type="checkbox"/>
Fréquence insuffisante des tests de grossesse lors de l'étude (comme indiqué dans les lignes directrices du CTFG)	<input type="checkbox"/>
La définition de « femme en âge de procréer » ou de « femme en état de ménopause » n'est pas incluse dans le protocole d'étude ou est inappropriée.	<input type="checkbox"/>
Autres questions :	<input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.13 Critères d'interruption applicables aux participants et critères d'abandon

Le protocole inclut les critères déterminant le retrait des participants du traitement ou de l'étude, ainsi que les

⁹ À propos des **IMP non enregistrés**, se référer à l'évaluation non clinique concernant les IMP/IMP de référence/produits médicaux auxiliaires, le cas échéant. À propos des **IMP enregistrés**, se référer au résumé des caractéristiques de produit concernant les IMP/IMP de référence/produits médicaux auxiliaires, le cas échéant.

MODÈLE D'ÉVALUATION CLINIQUE DES DEMANDES D'ESSAI CLINIQUE

procédures de collecte des données auprès de ceux qui abandonnent ¹⁰	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Ces critères et procédures sont considérés comme étant acceptables ¹¹ .	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Les critères d'abandon de l'essai clinique sont inclus dans le protocole et sont acceptables.	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.14 Autre thérapie concomitante

Une description des médicaments autorisés est incluse dans le protocole d'étude et est acceptable ¹²	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Une description des médicaments interdits est incluse dans le protocole d'étude et est acceptable ¹³ .	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.15 Sécurité et surveillance

1.3.15.1 Procédures, visites et surveillance des participants, et suivi dans le cadre de l'essai

Les procédures, les visites d'étude et la surveillance des participants, ainsi que les mesures d'atténuation de risques et de suivi sont-elles décrites de manière appropriée et sont-elles acceptables ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si Non — cocher la case appropriée et commenter.	
La fréquence des visites d'étude ou la surveillance est insuffisante	<input type="checkbox"/>
Les cibles pertinentes ne sont pas surveillées ¹⁴	<input type="checkbox"/>

¹⁰ Les patients ayant une progression de morbidité ou ne réagissant pas à un traitement doivent être retirés de l'étude; et dans le cas contraire, il faut le justifier.

¹¹ Prendre également en compte les critères d'interruption pour les IMP, y compris les IMP de référence et le placebo destinés à la thérapie de base, ainsi que pour la population vulnérable.

¹² Tenir compte des contre-indications énumérées dans le SmPC/IB en ce qui concerne les/les IMP, le/les produits de référence, les produits médicaux auxiliaires, les médicaments ayant un potentiel pharmacocinétique, et toute nourriture ou autre restriction proposée au mode de vie.

¹³ Tenir compte des contre-indications énumérées dans le SmPC/IB en ce qui concerne les/les IMP, le/les produits de référence, les produits médicaux auxiliaires, les médicaments ayant un potentiel pharmacocinétique, et toute nourriture ou autre restriction proposée au mode de vie.

¹⁴ Prendre pour exemple AST/ALT, la bilirubine, des cas concernant la loi de Hy, etc., pour le(s) IMP présentant des effets hépatotoxiques connus.

MODÈLE D'ÉVALUATION CLINIQUE DES DEMANDES D'ESSAI CLINIQUE

Les mesures d'atténuation de risques et les directives de gestion de risques proposées (y compris la surveillance, les modifications de traitement en cas de toxicité) ne sont pas acceptables	<input type="checkbox"/>
Les risques liés aux procédures de l'étude, notamment les procédures relatives au diagnostic, sont inacceptables	<input type="checkbox"/>
La période de suivi après traitement est pleine, et après réactions négatives, elle est insuffisante	<input type="checkbox"/>
Autres questions :	<input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.15.2 Informations relatives à la sécurité de référence

Les informations sur la sécurité de référence sont incluses dans le SmPC ou l'IB	SmPC <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/>
	Version, date et section de l'IB :
Le document proposé comme informations sur la sécurité de référence (SmPC ou IB) est acceptable	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Le format des informations sur la sécurité de référence (dans lequel l'IB est utilisé) est acceptable	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
La liste des AR proposés et déclarés « attendus » (dans laquelle l'IB est utilisé) est acceptable	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.15.3 Comité de suivi sur la sécurité des données (le cas échéant)

L'essai dispose d'un comité de suivi sur la sécurité des données (DSMC) :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Dans les cas où l'essai dispose d'un DSMC, les dispositions sont-elles jugées acceptables ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
<ul style="list-style-type: none"> Bien vouloir élaborer si vous êtes d'accord avec le parrain sur la nécessité d'un DSMC indépendant, sur l'objet de ce dernier, la fréquence des réunions et d'autres questions. 	
Observations :	

1.3.16 Définition de la fin de l'essai

Une définition de la fin de l'essai ¹⁵ est-elle apportée et acceptable ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.17 Échantillons biologiques utilisés dans l'étude (le cas échéant)

Les procédures de collecte, de stockage et d'utilisation future des échantillons biologiques sont-elles convenablement décrites ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Ces procédures sont-elles acceptables ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.18 Protection des données

Les politiques de protection des données telles que décrites dans le protocole ne sont pas acceptables (cocher la case appropriée et commenter)	<input type="checkbox"/>
Les dispositions organisationnelles et techniques prises pour éviter l'accès, la divulgation, la diffusion ou la modification sans autorisation préalable d'informations ou de données personnelles traitées, ou leur perte, sont décrites de manière insuffisante et ne sont pas acceptables	<input type="checkbox"/>
Les mesures visant à garantir la confidentialité des fichiers et des données personnelles des participants sont décrites de manière insuffisante et sont donc inacceptables	<input type="checkbox"/>
Les mesures qui seront prises en cas de faille dans la sécurité des données sont décrites de manière insuffisante et sont donc inacceptables	<input type="checkbox"/>
Autres questions :	<input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Observations :	

1.3.19 Procédures de recrutement et de consentement éclairé

Les procédures de recrutement et de consentement éclairé, telles que décrites dans le protocole d'étude, ne sont pas acceptables et/ou conformes aux normes éthiques sur la protection des participants aux essais cliniques et de leur consentement éclairé.	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------

¹⁵ Elle est toujours définie comme étant la dernière visite du dernier patient.

Tenir compte des conditions particulières concernant les populations vulnérables, notamment les patients handicapés, les mineurs et les femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que des essais cliniques réalisés dans des situations d'urgence.
Lieu de travail :
Observations :

1.4 Évaluation des risques ou des avantages

1.4.1 Évaluation des risques ou des avantages¹⁶

Le protocole contient une évaluation acceptable des avantages et risques liés à la participation à l'étude	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Les mesures ¹⁷ proposées pour atténuer les risques connus et potentiels liés à la participation à l'essai, et pour protéger les participants, sont-elles acceptables ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si non – cocher la case appropriée ci-après et commenter	
Selon les principes médicaux et éthiques, les avantages prévus pour les participants ou pour la santé publique ne justifient pas les risques et désagréments prévisibles ; de plus, la conformité à cette condition n'est pas constamment suivie	<input type="checkbox"/>
Les risques sur l'intégrité physique et mentale et sur la vie privée des participants sont maîtrisés de manière insuffisante dans l'étude	<input type="checkbox"/>
L'essai clinique n'a pas été conçu pour entraîner, au degré le plus réduit qu'il soit, une souffrance, une gêne, une perte ou tout autre risque prévisible, ou alors le seuil de risque et le degré de détresse ne sont pas définis dans le protocole ou ne n'y sont pas maîtrisés.	<input type="checkbox"/>
Lieu de travail :	
Bien vouloir élaborer si vous êtes d'accord avec l'évaluation des avantages ou des risques conduite par le parrain.	
Observations sur les avantages/risques	

1.5 Conclusions générales de l'évaluateur sur la partie clinique :

Les aspects cliniques de l'application sont acceptables <input type="checkbox"/>
--

¹⁶ Tenir compte des avantages et des risques inhérents au(x) traitement(s) administré(s) dans le cadre de l'étude incluant des IMP, du placebo, le produit de référence actif et les produits médicaux auxiliaires, ainsi que des procédures d'étude, y compris les procédures de diagnostic et les risques liés à la thérapie d'arrêt en cours. Prendre particulièrement en compte les participants sous placebo.

¹⁷ Prendre en compte les conditions particulières des populations vulnérables.

MODÈLE D'ÉVALUATION CLINIQUE DES DEMANDES D'ESSAI CLINIQUE

Des informations supplémentaires sont nécessaires (se <input type="checkbox"/> référer à la liste des demandes d'informations additionnelles)
Lieu de travail :
Observations/conclusions générales sur l'évaluation clinique :

1.5.1 Demandes d'informations additionnelles

