1. Définition[[1]](#footnote-1) :

Documentqui rassemble les informations relatives à l'étude : informations de base, justification, objectifs, résultats, conception, analyse préspécifiée, méthodologie, monitoring, sécurité et suivi, enregistrement des données de l'investigation clinique. Ce document est nommé plan d’investigation clinique ou protocole d’investigation clinique.

Ces renseignements peuvent également être fournis dans d'autres documents qui doivent être référencés dans le protocole (brochure d’investigateur, consentement éclairé, contrat de recherche etc).

Le contenu[[2]](#footnote-2) d’un protocole d’investigation clinique et toute version modifiée doivent inclure l’ensemble des thèmes énumérés ci-dessous ainsi qu’une justification pour chaque thème si elle ne va pas de soi. Le protocole sera de préférence écrit en anglais afin de faciliter toute publication ultérieure. Ce document contient une version française et une version anglaise du protocole type.

**VERSION FRANCAISE**

Page de garde :

* Titre de l’investigation clinique
* Numéro d’identification du protocole
* Numéro Eudract / EUDAMED (si connu)
* Numéro de version du protocole et date de version

Page de signature

* Identification et coordonnées complètes des Investigateurs associés au projet (ou liste en annexe).
* Déclaration de confidentialité ([AAHRPP-FORM-031](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/3.%20Pr%C3%A9paration%20%C3%A9tude%20-%20Agr%C3%A9ment%20de%20confidentialit%C3%A9.docx&action=default)) par rapport aux informations contenues dans le protocole. Elle sera signée à la première réception du protocole ([AAHRPP-SOP-019](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/3.%20Pr%C3%A9paration%20%C3%A9tude%20-%20Evaluation%20faisabilit%C3%A9%20recherche%20biom%C3%A9dicale.docx&action=default), [AAHRPP-SOP-020](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/3.%20Pr%C3%A9paration%20%C3%A9tude%20-%20Proc%C3%A9dure%20%C3%A9valuation%20pr%C3%A9-%C3%A9tude.docx&action=default)).
* Déclaration indiquant que l'investigation clinique sera réalisée conformément au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques (GCP) et aux exigences réglementaires applicables.

Informations générales

* Titre de l’investigation clinique
* Numéro d’identification du protocole
* Numéro Eudract / EUDAMED (si connu)
* Numéro de version du protocole et date de version
* En cas de modification, date et numéro
* En cas de modification, résumé de l’historique des modifications/révisions
* Identification & coordonnées complètes du promoteur (institution)
* Identification & coordonnées complètes du représentant local (si promoteur étranger)
* Identification & coordonnées complètes de l’investigateur principal
* Identification & coordonnées complètes du/des sites où se déroulera l’investigation clinique
* Identification & coordonnées complètes des organismes extérieurs (tels que les laboratoires centraux, les organisations contractuelles de recherche, les consultants ou autres sous-traitants) participant à l’investigation clinique.
* Les différents rôles, responsabilités et qualifications des investigateurs doivent être spécifiés.
* En bas de page, numéro de version et numéro d’identification du protocole, numéro de page et nombre total de pages sur chaque page (sauf première page).

Résumé synoptique (une page environ)

* Titre de l’expérimentation
* Promoteur
* Investigateur Principal
* Centres participants
* Plan de l’étude
* Type d’étude et méthodologie
* Objectifs
* Données pré-existantes (léger)
* Finalité
* Nombre de patients
* Critères d’inclusion
* Critères d’exclusion
* Plan thérapeutique
* Evaluation statistique
* Une brève description du mode de financement de l'investigation clinique et une brève description de l'accord entre le promoteur et le(s) site(s) doivent également être incluses.

Tableau calendrier des visites et procédures (Flow chart)

Table des matières

Liste des abréviations

Identification et description du dispositif concerné par l’investigation

* Description sommaire du dispositif.
* Détails relatifs au fabricant du dispositif.
* Nom ou numéro de modèle ou de type, y compris la version du logiciel et les accessoires, le cas échéant, permettant une identification complète.
* Description du moyen de garantir la traçabilité pendant et après l’investigation clinique, par exemple par l’affectation de numéros de lot ou de numéros de série.
* Usage prévu du dispositif dans l’investigation clinique proposée.
* Population et indications d’utilisations auxquelles le dispositif est destiné.
* Description détaillée du dispositif, y compris tous les matériaux qui seront en contact avec les tissus ou les liquides organiques. La description doit détailler toutes les substances médicamenteuses, tissus humains ou animaux ou leurs dérivés, ou autre substance biologiquement active et mentionner la conformité aux réglementations nationales en vigueur.
* Résumé de la formation et de l’expérience nécessaires à l’utilisation du dispositif, tenant compte de l’appréciation du risque.
* Description des procédures médicales ou chirurgicales spécifiques à l’utilisation du dispositif.
* Références à la brochure de l’investigateur et aux instructions d’utilisation.

Les informations ci-dessus doivent également être fournies, dans la mesure du possible, pour le comparateur le cas échéant.

Justification de l’investigation clinique

* Evaluation des résultats des essais/analyses précliniques pertinents et des investigations cliniques préalables, le cas échéant, réalisée pour justifier l’utilisation du dispositif sur des sujets humains.
* Références à la documentation et aux données ayant un lien avec l’investigation clinique et servant de renseignements généraux pour l’investigation clinique proposée.

Bénéfices et risques du dispositif, de la procédure clinique et de l’investigation clinique

* Effets indésirables attendus du dispositif.
* Risques associés à la participation à l’investigation clinique.
* Étapes entreprises pour maîtriser ou atténuer les risques.
* Avantages cliniques attendus.
* Justification du rapport bénéfices/risques

Objectifs et hypothèses de l’investigation clinique

* Objectif de l’investigation clinique, déclarations relatives aux performances cliniques, à l’efficacité ou à la sécurité du dispositif sous investigation devant être vérifiées.
* Objectifs, principaux et secondaires, décrits en termes de «supériorité», de «non-infériorité» ou d’«équivalence», le cas échéant.
* Justification scientifique et pertinence clinique concernant l’ampleur des effets, les marges de non-infériorité ou les limites d’équivalence, le cas échéant.
* Hypothèses principales et secondaires, le cas échéant.
* Risques et effets indésirables attendus du dispositif, qui doivent être évalués.

Le ou les objectifs doivent répondre à la finalité de l’investigation clinique et doivent avoir trait aux hypothèses (le cas échéant) et aux critères de jugement correspondants, pertinents pour la population cible. Les objectifs de l’investigation clinique doivent se traduire directement par la pré-spécification et la mise en œuvre du ou des principaux critères de jugement. Les déclarations doivent être liées aux critères d’éligibilité pour le sujet et les utilisateurs.

Conception de l'investigation clinique

Description générale

* Type d’investigation clinique à réaliser (par exemple: étude randomisée, en aveugle ou ouverte, en groupes parallèles ou croisée, multicentrique, internationale), du groupe témoin (par exemple: déclaration comparative et traitement réversible d’un état chronique) et du comparateur, avec l’exposé des motifs et la justification du choix.
* Description des phases de développement du dispositif.
* Nombre de dispositifs médicaux et de comparateurs (le cas échéant) utilisés par sujet.
* Suivi assuré et la durée prévue (totale et par sujet) de l'étude. Une justification de la durée du suivi est recommandée.
* Détails des mesures prises pour minimiser les biais
* Définition de la fin de l’investigation clinique.

Sujets d’étude :

* + Nombre de sujets
	+ Critères de sélection (inclusion et exclusion)
	+ Représentativité de la population étudiée par rapport à la population cible
	+ Sujets vulnérables impliqués (s'il y a lieu)
	+ Modalités de recrutement
	+ Procédures de retrait et/ou remplacement des sujets, le cas échéant
	+ Temps estimé nécessaire pour le recrutement du nombre de sujets prévus

Procédures

* Procédures cliniques et tests de diagnostic utilisés au cours de l'investigation clinique, ainsi que tout écart par rapport aux pratiques cliniques normales.
* Activités réalisées par les représentants du promoteur.
* Tout facteur connu ou prévisible susceptible de compromettre les résultats de l’investigation clinique ou l’interprétation des résultats. Exemple : tout comparateur ou autre dispositif ou médicament utilisé, et donc tous les traitements concomitants autorisés ou interdits, mais également les facteurs liés au sujets tels que l’âge, le sexe, le mode de vie.
* Les méthodes permettant de prendre en compte ces facteurs dans l’investigation clinique, par exemple par le choix des sujets, par la conception de l’investigation clinique (comme la randomisation stratifiée) ou par l’analyse statistique, doivent être décrites.
* La période de suivi de l’investigation clinique doit permettre de démontrer les performances cliniques, l’efficacité ou la sécurité sur une période suffisamment longue pour représenter un essai réaliste du dispositif et permettre une identification et une évaluation des risques associés à tout effet indésirable du dispositif.
* Les soins médicaux spécifiques et appropriés à dispenser aux sujets une fois l’investigation clinique achevée, le cas échéant.
* Le suivi recommandé des sujets à l’issue de l’investigation clinique.

L'étendue et la nature des activités de suivi pour le bon déroulement de l'investigation conformément au plan d'investigation clinique doivent être décrites et, conformément à l'article 72 du MDR[[3]](#footnote-3), être fondées sur le ou les objectifs, la méthodologie et le degré d'écart de l'intervention par rapport à la pratique clinique normale. Dans l'ensemble, l'étude doit être conçue de manière à réduire au minimum la douleur, l'inconfort, la crainte et tout autre risque prévisible possible pour les sujets. Pour cela, une justification en relation avec les données précliniques disponibles et les résultats de l'évaluation clinique peut être recommandée.

Plan de monitoring

Le plan d’investigation clinique doit décrire dans les grandes lignes le plan de monitoring à suivre, y compris l’accès aux données source et l’importance prévue de la vérification des données source, par le promoteur et/ou par les autorités réglementaires, et ce en toute confidentialité.

Modèle et analyse statistiques

La description et la justification du modèle et de l’analyse statistiques de l’investigation clinique doivent couvrir les points suivants :

* Population d’analyse (par exemple: analyse selon l’intention de traiter [ITT], selon le respect du protocole [PP] et selon le traitement réel [AT]) et procédures prenant en compte l’ensemble des données.
* Statistiques descriptives des données de base, traitements, données liées à la sécurité et, le cas échéant, critères de jugement principaux et secondaires.
* Procédures analytiques incluant des mesures de précision, telles que les intervalles de confiance, le cas échéant.
* Degré de significativité et puissance du ou des critères de jugement principaux et, le cas échéant, stratégie globale de vérification statistique.
* Calcul et justification de la taille de l’échantillon en considérant:
	+ toutes les données cliniques pertinentes sur la variable de résultats et l’ampleur des effets, le cas échéant;
	+ les hypothèses de résultats attendus dans les groupes de traitement, le cas échéant;
	+ les ajustements dus à des analyses intermédiaires pré-planifiées, le cas échéant, le cas échéant;
	+ l’ampleur des effets détectables et la marge de non-infériorité, qui doit être inférieure à l’ampleur des effets détectables et être justifiée par rapport à l’effet du comparateur, le cas échéant;
	+ le ratio d’allocation utilisé pour la randomisation (par exemple: 1:1, 1:2) le cas échéant;
	+ le taux d’abandon prévu, tel que le retrait, la perte de vue, le décès (sauf si le décès est un critère de jugement).
* Tous les paramètres et méthodes statistiques utilisés pour calculer la taille de l’échantillon ou la marge de non-infériorité doivent être clairement indiqués.
* Analyse exploratoire et analyse de sensibilité (par exemple, pour éprouver la robustesse des résultats des analyses principale et secondaire par rapport aux différentes méthodes utilisées pour traiter les données manquantes), le cas échéant.
* Procédures permettant de signaler tout écart par rapport au plan d’analyse statistique initial.
* Dans le cas d’investigations cliniques multicentriques, stratégie de gestion des déséquilibres potentiels entre les effectifs de différents sites d’investigation.
* Stratégie de regroupement des données, le cas échéant.

Traitement des données et tenue des dossiers

* Méthodes pour la saisie et la collecte des données.
* Décrire les modalités d’archivage des données (N.B. : selon la loi belge : données à conserver pendant 20 ans minimum après l’arrêt de l’étude : AR du 18 Mai 2006[[4]](#footnote-4) article 24).

Conformément à l'article 72 du MDR, toutes les informations relatives à l'investigation clinique doivent être enregistrées, traitées, manipulées et stockées par le promoteur ou l'investigateur, selon le cas, de manière à pouvoir être rapportées, interprétées et vérifiées avec précision, tout en préservant la confidentialité des enregistrements et des données personnelles des sujets, conformément à la législation applicable en matière de protection des données personnelles. En outre, des mesures techniques et organisationnelles appropriées doivent être mises en place pour protéger les informations et les données personnelles traitées contre tout accès non autorisé ou illégal, contre l'accès, la divulgation, la diffusion, l'altération ou la destruction non autorisés ou illicites, ou contre la perte accidentelle, en particulier lorsque le traitement implique la transmission sur un réseau.

Amendements

Le plan d’investigation clinique doit comprendre une description des procédures permettant de l’amender.

Écarts par rapport au plan d’investigation clinique (déviation, violation)

* Déclaration stipulant que l’investigateur n’est pas autorisé à s’écarter du plan d’investigation clinique, excepté dans le cas d’une situation d’urgence où les droits, la sécurité et le bien-être du sujet de l’investigation clinique ne seraient pas respectés.
* Procédures d’enregistrement, de communication et d’analyse des écarts par rapport au plan d’investigation clinique.
* Exigences de notification et délais.
* Actions correctives et préventives et critères de disqualification de l’investigateur principal.

Décompte des dispositifs (device accountability)

* Description des procédures de décompte des dispositifs.
* Procédures, matériaux particuliers et instructions pour le retour sécurisé des dispositifs sous investigation, y compris les dispositifs potentiellement dangereux.

Déclarations de conformité

* Déclaration indiquant que l’investigation clinique doit être menée conformément aux principes éthiques présentés dans la Déclaration d’Helsinki.
* Déclaration indiquant la conformité au présent document et à la législation nationale et Européenne.
* Déclaration indiquant que l’investigation clinique ne doit pas commencer tant que les approbations/opinions favorables requises du comité d’éthique et de l’autorité réglementaire n’ont pas été obtenues, le cas échéant.
* Déclaration indiquant que toute exigence supplémentaire imposée par le comité d’éthique ou par l’autorité réglementaire doit être respectée, le cas échéant.
* Déclaration définissant le genre d’assurance fournie aux sujets, le cas échéant. Indiquer les coordonnées de l’assureur et joindre une copie du certificat d’assurance couvrant la responsabilité même sans faute.
* Déclaration concernant le financement de l’investigation clinique, accompagnée d’une description de l’accord entre le promoteur et le(s) site(s) d’investigation et, s’il y a lieu, avec le(s) investigateur(s), si ceux-ci ne sont pas concernés par un accord distinct.

Processus d’obtention du consentement éclairé

* Procédure d’information du patient, de recueil du consentement informé et de protection des populations vulnérables impliquées le cas échéant.
* Anonymat des sujets participant à l’étude : le protocole doit préciser que l’identité et la participation des sujets à l’expérimentation, demeureront strictement confidentielles conformément à la réglementation générale européenne sur la protection des données du 27 avril 2016[[5]](#footnote-5) (en application depuis le 25 mai 2018), à la loi belge du 30 juillet 2018[[6]](#footnote-6) relative à la protection de la vie privée à l’égard des traitements de données à caractère personnel ainsi qu’à la loi du 22 août 2002[[7]](#footnote-7)relative aux droits du patient. Les données à caractère personnel seront codées. Les sujets ne seront pas identifiés par leur nom, ni d’aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l’expérimentation.

Population vulnérable (le cas échéant)

* Description de la population vulnérable à inclure dans l’investigation clinique.
* Description du processus de présélection pour identifier et protéger les populations vulnérables.
* Description du processus spécifique d’obtention du consentement éclairé.
* Description de la responsabilité spécifique du comité d’éthique.
* Description des éventuels soins médicaux dispensés aux sujets une fois l’investigation clinique terminée.

Événements indésirables, effets indésirables du dispositif et défectuosités du dispositif

* Définitions des événements indésirables et des effets indésirables du dispositif.
* Définition des défectuosités du dispositif.
* Définitions des événements indésirables graves y compris d’un risque grave pour la santé, des effets indésirables graves du dispositif et, le cas échéant, des effets indésirables graves inattendus du dispositif.
* Liste des événements indésirables à déclaration facultative, le cas échéant, y compris la justification.
* Délais de signalement par l’investigateur principal de tous les événements indésirables et défectuosités du dispositif au promoteur et, le cas échéant, aux comités d’éthique et à l’autorité réglementaire[[8]](#footnote-8).
* Détails du processus de signalement de l’événement indésirable, y compris la date de l’événement, le traitement, la résolution, l’évaluation de la gravité et du rapport avec le dispositif sous investigation ainsi que la procédure connexe.
* Détails du processus de signalement des défectuosités du dispositif.
* Liste des événements indésirables prévisibles et des effets indésirables attendus du dispositif, leur incidence probable, le moyen d’atténuation ou le traitement.
* Coordonnées des personnes à contacter en cas d’urgence afin de signaler des événements indésirables graves et des effets indésirables graves du dispositif[[9]](#footnote-9).
* Pour la Belgique, spécifier que les SAE sont rapportés à l’AFMPS via le formulaire Clinical Investigation Summary Safety Report Form[[10]](#footnote-10)et envoyés à la division R&D de l'AFMPS, soit par e-mail à ct.rd@fagg-afmps.be, soit par l'intermédiaire du CESP, au choix.

Arrêt prématuré ou suspension de l’investigation clinique

* Critères et dispositions concernant un arrêt prématuré ou une suspension de l’investigation clinique pour l’ensemble de l’investigation ou pour un ou plusieurs sites.
* Exigences de suivi des sujets et de soins continus, après la fin ou l'arrêt temporaire de l'investigation, pour le suivi des sujets qui ont retiré leur consentement et pour les sujets perdus de vue.
* En outre, il doit être clair dans le plan d'investigation clinique que l'autorité compétente sera informée de la fin de l'investigation clinique, et qu'une justification sera fournie en cas d'arrêt temporaire de l'étude ou d'arrêt anticipé[[11]](#footnote-11).

Politique en matière de publication[[12]](#footnote-12)

* Déclaration selon laquelle l’investigation clinique sera enregistrée dans une base de données accessible au public.
* Déclaration précisant que les résultats de l’investigation clinique seront accessibles au public.
* Déclaration indiquant les conditions et les délais dans lesquels les résultats de l’investigation clinique feront l’objet d’une publication, y compris le rôle du promoteur et les critères pour être auteur.

*Remarque : en attendant la base de données EUDAMED, l’étude sera enregistrée via l’EudraCT:* [*https://eudract.ema.europa.eu/*](https://eudract.ema.europa.eu/) *; le rapport final et les résultats de l’étude seront publiés sur le site web des CUSL.*

Bibliographie

* Liste de références bibliographiques relatives à l’investigation clinique
1. [AFMPS/FAMHP](https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/evaluation_clinique/etudes_a_notifier) Clinical investigations – Guidance on Dossier Content [↑](#footnote-ref-1)
2. Basé sur la Norme internationale ISO 14155 : 2020 (F) et Clinical investigations – Guidance on Dossier Content [↑](#footnote-ref-2)
3. Medical Device Reglementation [Règlement européen (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN) [↑](#footnote-ref-3)
4. [A.R. du 18/05/2006 - Modifie l'AR du 30/06/2004- Mesures d'exécution de la loi du Mai 2004.](http://www.stluc.ucl.ac.be/institution/recherche/pdf/moniteur-2006-05-26-experimentation-humaine.pdf) [↑](#footnote-ref-4)
5. [Règlement européen relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (2016/679)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR) [↑](#footnote-ref-5)
6. [Loi traitement des données à caractère personnel 30 juillet 2018](https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2018073046) [↑](#footnote-ref-6)
7. [Loi du 22 Août 2002](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2002082245) [↑](#footnote-ref-7)
8. Voir procédure AAHRPP-SOP-008, chapitre Suivi de sécurité [↑](#footnote-ref-8)
9. Voir procédure [AAHRPP-SOP-035](https://processus.saintluc.be/sites/SyGeDoc/_layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/sites/SyGeDoc/CUSL/6.%20Conduite%20%C3%A9tude%20-%20Proc%C3%A9dure%20transmission%20information%20concernant%20le%20participant%20recherche.docx&action=default) [↑](#footnote-ref-9)
10. [Site AFMPS](https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/evaluation_clinique/etudes_a_notifier) Clinical Investigation Summary Safety Report Form [↑](#footnote-ref-10)
11. Voir procédure AAHRPP-SOP-008, chapitre Fin d’investigation clinique [↑](#footnote-ref-11)
12. Voir procédure AAHRPP-SOP-008, chapitre Fin d’investigation clinique [↑](#footnote-ref-12)