



Les protocoles d'études cliniques dans les maladies neuromusculaires (MNM) : objectifs et points d'attention pour l'AFM-Téléthon

Les membres bénévoles (patients experts des GI ou des fédérations par pathologie) et salariés de l'association sont sollicités par des promoteurs d'étude cliniques ou des institutions pour participer à l'élaboration ou la relecture de protocoles, de documents d'information et de consentement destinés aux patients. Cette activité repose sur leur connaissance de la maladie, des besoins et attentes des patients, du développement thérapeutique des médicaments, et des enjeux éthiques. En complément des promoteurs, investigateurs et experts cliniciens (qui privilégient l'aspect médical, l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du produit), les intervenants associatifs peuvent proposer des aménagements aux protocoles afin de faciliter l'adhésion des patients, ce qui aide à leur inclusion et limite le risque de sortie prématurée de l'essai. Ils promeuvent aussi des critères d'évaluation plus centrés sur le bénéfice du point de vue du patient, ce qui peut faciliter le parcours réglementaire du traitement (étape de remboursement).

Sommaire

Méthode pour élaborer ce document.....	2
Les modalités de travail sur le protocole et les documents d'information destinés au patient.....	3
Les critères d'inclusion de l'étude.....	5
Les critères d'évaluation	7
Le groupe contrôle	10
Les procédures médicales utilisées dans l'étude et le bien-être du malade	11
Les aspects pratiques	13
Qu'est-il prévu après l'étude ?	14
L'information du malade / de la famille et des associations de patients	15

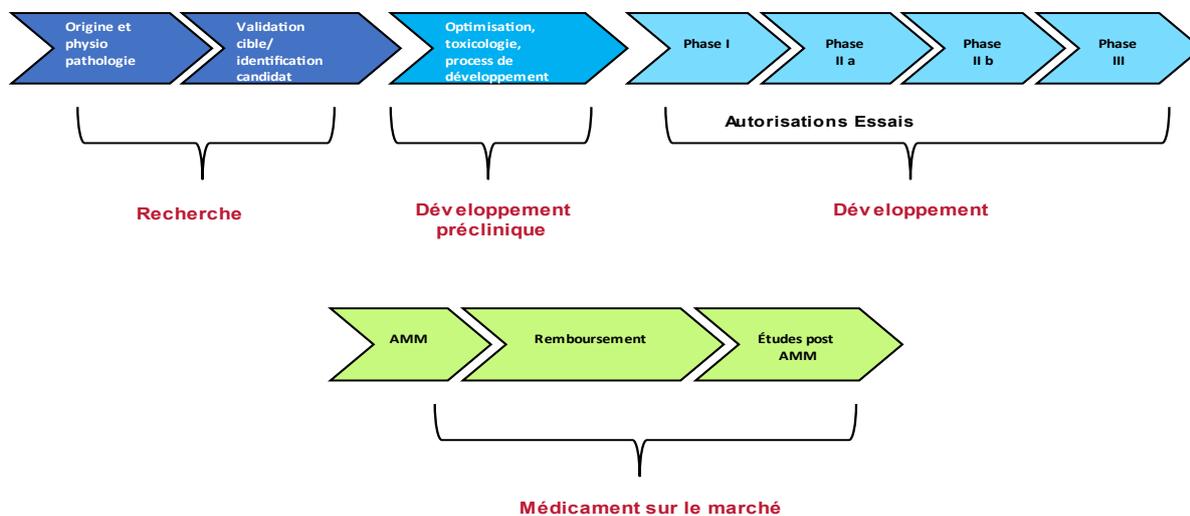
Méthode pour élaborer ce document

L'AFM-Téléthon a voulu formaliser des objectifs que les protocoles d'études cliniques devraient poursuivre, et les points d'attention qu'ils appellent, concernant l'organisation et la méthodologie des études. Cette formalisation doit aider les membres de l'AFM-Téléthon dans leur activité de participation aux protocoles.

Un partage d'expérience entre membres de l'association, et des retours d'expérience formalisés (à partir d'une grille élaborée par un groupe de travail AFCRO/associations de patients) ont été utilisés. Les objectifs et points d'attention sont classés dans ce document par

thématiques. Ils devront être actualisés au fil des participations et en fonction de l'évolution des enjeux (nouveaux types de traitements, évolution dans la méthodologie d'études...).

Les questions évoquées dans ce document sont explicitées dans les protocoles d'études des promoteurs ou dans des annexes d'organisation destinées aux investigateurs ou aux sociétés prestataires de services qui organisent les essais.



Les modalités de travail sur le protocole et les documents d'information destinés au patient

Pour les patients : être partie prenante de l'ensemble du processus de développement du médicament, être impliqué au plus tôt et disposer d'une information complète

Stade de développement du produit.

De quoi parle-t-on ? D'un essai clinique, de l'ensemble du développement clinique (plusieurs études), d'un essai pilote d'évaluation de faisabilité ?

Il est souhaitable de participer dès les phases amont de la rédaction des projets, ou à défaut, de participer aux relectures de protocoles. La discussion avec le promoteur devrait commencer avant qu'il ne rencontre les agences qui autorisent les essais.

Documents de travail.

Dispose-t-on du protocole complet ou d'un simple synopsis ?

Il est recommandé de disposer de l'ensemble des documents communicables par le promoteur. Pour cela, un accord de confidentialité peut être nécessaire. Disposer des informations même très techniques permet de mieux répondre aux demandes des promoteurs.

Quelle formation pour les patients experts du développement thérapeutique de l'AFM-Téléthon ?

Le patient expert AFM-Téléthon est une personne malade ou un parent de malade. C'est un bénévole engagé dans l'association, notamment au travers des délégations locales et/ou de groupes d'intérêt par maladies. Les patients experts sont impliqués dans l'écoute, l'accompagnement des malades, la représentation dans les domaines de la santé et de la citoyenneté ainsi que dans le développement des thérapeutiques. Les patients experts du développement thérapeutique ont une connaissance approfondie des besoins des familles ainsi que des expertises spécifiques dans le domaine des thérapies. Comme tous les patients experts de l'association, ils suivent un parcours de formation général au sein de l'association. Afin de compléter leur propre expertise de la maladie, ils suivent également des formations spécifiques sur le développement des thérapeutiques (ex : environnement politique et réglementaire, élaboration de protocoles, participation au développement d'outils, participation à des commissions et instances réglementaires, compréhension des enjeux internationaux ...). Des réunions sont organisées pour permettre des échanges et partages d'expériences sur leur activité.

Méthode de travail.

Le travail des patients est-il individuel ou va-t-il se faire en groupe ? Va-t-on pouvoir participer à des discussions avec le promoteur / investigateur ? Doit-on fournir des réponses écrites sur un texte existant ? Quelle aide sur le protocole ?

Le travail sur un protocole nécessite une part de travail individuel sur documents. Le croisement des avis aboutit ensuite à un résultat plus riche pour la construction du protocole ou dans la synthèse d'avis de relecture. La discussion avec le promoteur/ les investigateurs/ les experts permet de mieux justifier son point de vue, d'entendre les autres raisonnements, d'identifier de nouvelles questions et solutions possibles. Pour toute réunion, il est nécessaire de disposer d'un ordre du jour. Il peut aussi être intéressant de rédiger une réponse écrite permettant de formaliser la position des patients.

La désignation d'une personne ressource (par exemple un investigateur) pour éclairer des points techniques peut être précieuse. Si cet expert est extérieur au projet, il devra aussi signer un accord de confidentialité.

Conflit d'intérêt des patients experts.

Suis-je en conflit d'intérêt ? (Exemple : je peux tirer un avantage par rapport aux autres malades / proches du fait de ce travail).

Tout patient expert doit se poser la question avant de débiter sa participation. En cas de doute, il convient de gérer au plus tôt les aspects éthiques liés à cette situation en discutant au sein de l'association.

Les critères d'inclusion de l'étude

Critères d'inclusion : dans le programme d'études, couvrir l'ensemble des sous-groupes potentiellement concernés par le traitement.

Equilibre entre accès au traitement et démonstration d'efficacité.

La population incluse dans les essais concilie-t-elle bien les objectifs de démonstration d'efficacité, de sécurité, d'accès au traitement via l'essai et de couverture de l'ensemble des patients potentiellement concernés (par exemple population non ambulante) ?

Les agences nationales sont très attentives à la population traitée dans les essais lorsqu'elles prennent leurs décisions. Toutefois, la restriction de la cible peut faciliter la démonstration d'efficacité. La méthodologie devrait équilibrer ces enjeux suivant les situations, par exemple en planifiant différents essais dans le temps. Exemple : essai open label¹, avec administration du produit à l'étude, lancé après la fin du recrutement de la phase 3 sur une population élargie et dont les résultats sont connus avant examen par l'agence qui décide du remboursement.

Critères d'inclusion et vitesse d'inclusion.

Les critères d'inclusion sont-ils susceptibles de beaucoup allonger la phase d'inclusion dans l'essai ou l'histoire naturelle ?

Les MNM sont des maladies rares : si les critères d'inclusion sont restreints pour disposer d'une population parfaitement homogène, ils peuvent cibler une population très faible, le même risque existant avec une population plus large mais stratifiée. De façon

générale, il convient d'analyser la cohérence entre critères, maladie, et taille de la population visée dans l'essai.

Doute sur l'efficacité ou la sécurité dans une sous-population.

S'il existe un doute quant à l'efficacité ou la sécurité sur un sous-groupe de la maladie, ce sous-groupe devrait faire l'objet d'un essai dans le programme d'études.

Traitements pris par les patients avant l'essai.

Si les critères d'inclusion et d'exclusion contiennent des éléments sur le traitement en cours du patient, quels médicaments le protocole mentionne-t-il ?

Les prises en charge médicale et médicamenteuse ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre. Par ailleurs, attention à la formulation de certains critères médicamenteux qui peut exclure une grande partie des patients.

Impact des critères géographiques.

Y-a-il une zone géographique d'inclusion prévue ?

Les MNM étant rares il faut privilégier des zones les plus larges possibles, et les mesures adaptées pour accéder aux centres

¹ Essai clinique au cours duquel les participants (sujet, investigateur, chercheur responsable des

analyses, etc.) connaissent les traitements administrés.

investigateurs. Les documents de l'essai doivent préciser si des territoires d'Outre-Mer font partie du périmètre de recrutement. Ils doivent détailler la prise en compte des divers frais liés à l'éloignement.

Amyotrophie spinale : Spinraza versus Evrysdi

La négociation dans les pays européens pour le périmètre de remboursement de ces deux médicaments a connu un sort assez différent.

Spinraza a été mis sur le marché sans étude préalable sur la population adulte. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne pour l'ensemble de la population touchée. Pourtant, à ce jour, dans plusieurs pays d'Europe comme l'Espagne ou le Danemark, il n'y a toujours pas de prise en charge de la population adulte, 5 ans après sa mise sur le marché. En France l'AFM-Téléthon et les cliniciens ont dû argumenter auprès des instances nationales pour un remboursement qui couvre les types 2 et 3 quel que soit l'âge.

Inversement, pour Evrysdi, la compagnie a développé, à la demande des patients, un essai sur une population âgée de 2 à 25 ans, ainsi qu'un essai ouvert jusqu'à 60 ans. Il y a eu des discussions sur la pertinence du remboursement, mais sur la base de données cliniques et dans la quasi-totalité des pays européens, la prise en charge par les systèmes d'assurance maladie payeurs est indépendante de l'âge.

A noter : aucun essai n'ayant été réalisé sur les patients SMA type 4, ceux-ci ne sont pas inclus dans l'AMM et donc n'ont pas accès à ce traitement qui potentiellement pourrait être efficace pour eux.

Les critères d'évaluation

Critères d'évaluation : répondre à la fois aux objectifs de l'étude et aux besoins des malades

Critères d'évaluation et finalité de l'étude.

Les critères choisis sont-ils en phase avec la finalité de l'étude ? Ne sont-ils pas trop nombreux ou trop fréquents ? Leur recueil entraîne-t-il de la douleur ?

Une histoire naturelle suit logiquement de nombreux paramètres : cliniques, évaluation musculaire, évaluation respiratoire, cardiaque, qualité de vie, événements indésirables... Un essai thérapeutique va se focaliser sur les preuves d'efficacité et les effets secondaires. Les critères d'évaluation et la durée de l'étude peuvent varier selon que l'essai veut montrer une efficacité rapide (ex : thérapie génique chez l'enfant) ou une stabilisation voire un ralentissement de la progression de la maladie.

Pour mesurer l'efficacité d'un traitement symptomatique, il est possible d'avoir un PRO² comme critère principal d'évaluation. Ces critères très peu utilisés par le passé, sont maintenant acceptés par les instances réglementaires et sont valorisés dans l'évaluation de remboursement.

Une trop longue liste d'exams ou/et des évaluations trop rapprochées vont nuire au recrutement et entraîner des abandons en cours de protocole : il convient d'appréhender l'impact sur la vie courante et la nécessité de chaque évaluation.

Choix du critère principal.

La fonction motrice est souvent le critère principal, ce choix est-il pertinent ?

Dans les maladies neuromusculaires, la fonction motrice est souvent choisie par le promoteur comme critère principal. Mais, selon la maladie étudiée, d'autres fonctions peuvent être plus critiques d'un point de vue patient, comme le fonctionnement cardiaque ou respiratoire. En lien avec l'objectif précis de l'étude et les connaissances sur la maladie et son évolution, il est possible de discuter ce choix.

Les biomarqueurs s'ils existent sont souvent très prisés des promoteurs, mais les agences d'évaluation demandent prioritairement des résultats cliniques positifs ou la démonstration préalable d'un lien entre biomarqueurs et paramètres cliniques.

Pertinence des critères liés à la fonction motrice.

Cette mesure est-elle assez sensible pour montrer un changement ?

Pour les ambulants, le 6mn de marche est un critère présentant de fortes limites : difficulté à maintenir son attention et appréhender la durée pour les jeunes enfants, tolérance du test en raison de la faiblesse des malades, fortes variations en fonction de la fatigue et faible sensibilité. Il vaut mieux privilégier

² Patient Reported Outcomes : efficacité mesurée par le patient

d'autres échelles plus élaborées comme par exemple MFM ou Hammersmith (HFM-SE).

Pour les non ambulants ou les jeunes enfants, des échelles comme Upper Limb ou Chop Intend sont le plus souvent utilisées.

Evaluation du membre supérieur.

Une évaluation du membre supérieur devrait-elle être prévue ?

Les membres supérieurs jouent un grand rôle dans la vie quotidienne des ambulants et non ambulants, leur évaluation est importante pour les malades et l'évaluation du bénéfice patient par les agences.

Réalisation des tests moteurs.

Les tests moteurs sont-ils réalisés en suivant de bonnes pratiques ?

La fatigue est un des facteurs limitant de la fonction motrice dans les MNM. Pour avoir une évaluation fiable de l'évolution de la fonction motrice, les tests doivent être effectués dans les mêmes conditions (horaire, fatigue...). De plus, les tests sont soumis à l'appréciation du kiné évaluateur, il est donc important de le former et si possible de conserver le même évaluateur tout au long de l'essai pour éliminer ce qui est appelé « variabilité inter-évaluateur ».

Critères secondaires en fonction de la maladie.

Au regard de la maladie et des attentes des patients, d'autres critères sont-ils mesurés ?

Les critères vitaux comme la respiration ou la fonction cardiaque doivent le plus souvent être analysés car leur dysfonctionnement est un

critère de stress majeur pour le patient et sa famille. D'autres critères comme la facilité à manger, les fausses routes, la constipation, la fatigue, la capacité à mémoriser représentent des critères de qualité de vie importants et sont utiles à suivre.

Résultats perçus (ou rapportés) par les patients (PRO).

Un recueil de résultat perçu par le patient (patient related/reported outcome) est-il prévu ? Quel est son degré de validation (et de sa traduction) ? A-t-il été élaboré avec des malades ?

Ces PRO sont souvent indispensables pour rendre compte de la qualité de vie, des symptômes ressentis ou des capacités fonctionnelles. Mais souvent, ils ne sont pas validés pour la (les) MNM concernée(s). Certains PRO non (encore) validés peuvent être intéressants à ajouter à des PRO validés, le protocole devant prévoir l'étude de leur corrélation à d'autres paramètres.

Echelles générique de qualité de vie.

Y a-t-il un questionnaire générique de qualité de vie ? Est-il pertinent pour la maladie ?

Cette évaluation est nécessaire à la modélisation médico-économique demandée par les agences de remboursement (alternative : l'existence d'une correspondance entre une échelle spécifique et des valeurs génériques de qualité de vie). Cette évaluation doit être adaptée à l'ensemble de la population de l'essai, la vigilance est nécessaire pour les maladies pédiatriques par exemple.

Etude des événements indésirables déjà identifiés.

Si l'étude de toxicologie a repéré un événement indésirable chez l'homme ou chez

l'animal, l'essai permet-il d'identifier l'impact exact chez l'homme pour pouvoir donner des recommandations claires ?

Le groupe contrôle

Groupe contrôle : disposer d'une prise en charge selon les meilleurs « standards of care » de la pathologie

Rationnel sur l'existence et la taille du groupe contrôle.

Le protocole rend-il compte d'un raisonnement statistique visant à définir un groupe contrôle le plus petit possible ? Existe-t-il une histoire naturelle pouvant servir de groupe contrôle ?

Il existe des techniques pour réduire la taille du groupe contrôle comme des modélisations statistiques ou la mutualisation des groupes contrôle sur plusieurs essais.

L'histoire naturelle permet parfois de se passer d'un groupe contrôle, surtout si l'efficacité attendue du traitement est forte (cas de certaines approches en thérapie génique par exemple).

Les histoires naturelles reposent souvent sur la mise en commun d'un grand nombre de données : data rétrospectives, histoires naturelles prospectives existantes, données provenant d'essais cliniques, ... Leur développement et leur utilisation est souhaitable pour limiter l'utilisation du groupe contrôle souvent mal vécue par les patients.

Prise en charge dans le groupe contrôle.

Si l'essai nécessite la mise en œuvre d'un groupe contrôle, celui-ci est-il traité selon le meilleur standard de soin ?

S'il y a un traitement efficace, approuvé par les agences, disponible dans la pathologie, son administration au groupe contrôle correspond à un principe éthique et aux attentes des agences nationales de remboursement qui évaluent l'efficacité comparée des produits.

Exemple :

Une étude dans une MNM teste un élargissement d'indication pour un médicament à visée symptomatique qui a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans une autre MNM. Un protocole avec groupe traité par placebo a été mis au point. Mais il se trouve que l'usage hors AMM dans la maladie visée par l'extension d'indication est établi dans le pays où l'essai doit avoir lieu. Des recommandations officielles existent même sur cet usage. Des patients sont traités, et devraient arrêter le traitement momentanément pendant l'essai s'ils appartiennent au groupe placebo. Cette situation ne correspond pas au meilleur standard de soins dans le groupe contrôle et rend le recrutement très complexe. Cet essai ne devrait pas avoir lieu dans le pays initialement envisagé.

Les procédures médicales utilisées dans l'étude et le bien-être du malade

Procédures médicales dans l'étude : limiter au strict nécessaire les examens lourds, invasifs et fatigants

Lourdeur des tests et examens

Les tests et examens semblent-ils trop nombreux ou trop concentrés dans le temps ? Le nombre de biopsies prévu paraît-il trop élevé ? Est-il nécessaire de passer tous les tests de marche prévus ? Les prises de sang à jeun le jour de l'évaluation sont-elles nécessaires, ou peuvent-elles être anticipées ? La douleur possible liée aux examens est-elle bien prise en charge ?

Si les patients sont incapables de réaliser une partie du test, cette dernière est-elle bien exclue en amont pour éviter des mises à l'épreuve inutiles ?

Ne pas hésiter à s'interroger sur le choix et le nombre des examens à réaliser, à étudier toute possibilité de réduire la douleur (patch antidouleur, anesthésie légère ...). Les tests peuvent avoir des effets iatrogènes. Par exemple, il existe un risque d'hypoglycémie si le patient reste à jeun trop longtemps (et de mesures faussées) ...

Adaptation locale d'organisation des examens

Les centres gardent-ils une marge de manœuvre pour s'adapter aux besoins des patients en termes de regroupement des examens ?

Le protocole doit définir la liste exhaustive et le calendrier des examens mais l'organisation de ces derniers doit relever du centre investigateur et pouvoir s'adapter aux besoins des patients. Par exemple sur une seule

journée pour certains, ou bien sur deux jours pour mieux répartir les examens si c'est une demande du patient.

Conditions d'accueil.

Les aspects horaires et de confort (espace dédiée, ...) sont-ils correctement abordés ?

Idéalement les visites doivent suivre les standards d'une visite pluridisciplinaire :

- Les patients doivent être accueillis par l'équipe soignante dès leur arrivée : prévoir par exemple des arrivées en décalé, présenter le déroulement de la journée, l'adapter si possible aux besoins spécifiques du patient (moment de repos à mi-journée par exemple)
- Disposer si possible d'une chambre ou d'un lieu privatif
- Être accompagné par son aidant tout au long de la journée...

Accompagnement psychologique.

Un accompagnement psychologique est-il prévu ?

Les essais engendrent du stress pour les patients. La présence d'un(e) psychologue est un plus important pour les aider à mieux comprendre l'essai mais aussi à gérer l'attente et d'éventuels effets négatifs (par exemple suite à une modification de leur traitement habituel).

Traitements préexistants.

Comment sont pris en compte les traitements en cours de la personne ?

Certains patients ont des traitements en cours ne relevant pas directement de la MNM, il faut lister ceux qui ne pourront pas être poursuivis du fait d'un possible interaction avec l'essai. Par défaut tous les autres traitements seront poursuivis. Une liste positive des traitements pouvant être poursuivis risque d'exclure inutilement des patients/traitements auxquels on n'a pas pensé.

Décentralisation des essais et utilisation de la télémédecine.

L'étude repose-t-elle suffisamment sur les possibilités offertes par la télémédecine ou des investigations à domicile ?

Les malades atteints de MNM sont souvent très fatigables : limiter les déplacements inutiles est donc important. L'utilisation de professionnels de santé à domicile ou dans un hôpital de proximité et la télémédecine évitent de perdre des jours d'école ou de travail, elle permet l'inclusion de patients éloignés des centres de référence. Exemples d'examens possibles à distance : consultations intermédiaires, mesure de la force musculaire au domicile, prises de sang, envoi du traitement par transporteur spécialisé...

Choix des centres et répartition géographique.

Quel arbitrage entre centralisation des procédures/minimisation du coût et facilité d'accès géographique ?

Un grand nombre de centres est synonyme de plus grande équité pour les patients (probabilité d'être inclus, distance au centre). Il peut entraîner un coût plus important et une logistique plus complexe, voire une moindre qualité de l'essai si les procédures utilisées ne sont pas uniformes. S'interroger sur les choix en matière de centres, et de zone géographique de recrutement.

Essai et soins habituels du patient.

S'assurer qu'un lien est bien prévu entre le centre investigateur et le centre habituel de prise en charge.

Si le lieu d'essai est le même que celui des soins, l'organisation garantit-elle que le patient puisse aussi recevoir ses soins habituels lors du déplacement au centre ?

Les aspects pratiques

Coûts de participation à l'essai : viser le reste à charge zéro pour le patient

Remboursement des frais médicaux et coût annexes.

Le principe d'un remboursement de tous les frais médicaux est-il bien respecté ? Est-il prévu de prendre en charge les coûts annexes liés aux jours de carence ou à la garde d'enfants ?

Légalement les frais médicaux de l'essai sont pris en charge par le promoteur. Il est possible d'ajouter une annexe au protocole pour d'autres coûts pris en charge par le promoteur. Ce document doit être le plus exhaustif possible. On peut y trouver par exemple, les conditions (et parfois montants maximaux) de prise en charge : des frais de transport (en lien avec la zone géographique de recrutement), d'hébergement et de repas du patient ; des frais de l'aidant (trajet, hébergement, repas) ; des journées non travaillées (jours de carence) pour le patient ou l'aidant familial ; des frais liés à la fratrie (frais de garde au domicile, éventuellement visite à l'hôpital) ; frais de localisation de la famille à proximité du centre investigateur ...

Organisation pour minimiser la fatigue et faciliter l'organisation de la famille.

Les précautions nécessaires sont-elles prises pour éviter toute fatigue inutile ? Permettre au patient de participer de façon sereine et d'organiser en amont sa vie quotidienne ?

L'organisation devrait inclure des transports adaptés (taxi gare-hôpital, indemnisation véhicule personnel...), des nuits d'hôtel avant/après les visites et dans des chambres adaptées, la possibilité de repas spécifiques

(mixés...). Les modalités de trajets et d'hébergement doivent permettre que le patient passe ses tests moteurs au même moment de la journée : par exemple, le patient arrive systématiquement la veille (nuit d'hôtel prévue) et il est ainsi plus reposé pour les mesures du lendemain matin.

Impact sur la vie de la famille.

Peut-on aménager le calendrier de rendez-vous pour faciliter l'organisation de la famille ? Un calendrier prévisionnel de l'ensemble des visites est communiqué dès la visite de screening (ou de sélection du patient) et il doit être discuté avec le patient au regard de sa vie familiale (décaler une visite pour raisons de vacances, d'examen scolaire...). Il est aussi important pour les patients de comprendre quand a lieu la dernière visite.

Interlocuteur unique pour l'organisation matérielle de l'essai.

Un interlocuteur unique est-il prévu ?

L'identification d'un interlocuteur unique est souhaitable. Idéalement il va pouvoir répondre aux questions ou orienter vers le bon interlocuteur, gérer les remboursements, organiser les transports et l'hébergement, les repas avec leurs spécificités, ...

Il convient de s'assurer qu'au moins un des membres de l'équipe médicale parle couramment une langue parlée par le patient et sa famille.

Qu'est-il prévu après l'étude ?

Contenu du protocole : décrire les modalités de l'accès au traitement post essai pour les patients.

Bénéficiaire du traitement après la dernière visite.

Le protocole prévoit-il que le malade bénéficie du traitement après sa dernière visite ?

Par exemple, un accès dans le cadre d'un essai « open label » peut être organisé au plus tôt après la phase active de l'essai et dès que tout risque de toxicité est écarté. Cette étude ouverte permet aussi d'avoir des données à long terme sur la toxicité et l'efficacité du traitement.

Histoire naturelle puis essai.

Si l'étude est une histoire naturelle à laquelle succède un essai thérapeutique, a-t-on connaissance des conditions d'articulation entre les deux ?

Il est souhaitable que les patients de l'histoire naturelle bénéficient s'ils le souhaitent d'un accès prioritaire à l'essai sous réserve des critères d'inclusion.

Résultat négatif et accompagnement.

Quelles mesures sont prévues en cas de résultat négatif (pas de démonstration de l'efficacité et de l'innocuité) ?

Il est possible d'inclure dans le protocole la procédure et les conditions d'information en cas d'échec de l'essai ou d'évènement indésirable majeur (entraînant la suspension ou l'arrêt de l'essai). Cette procédure peut contenir les modalités d'information, de suivi médical et psychologique du patient post-essai.

L'information du malade / de la famille et des associations de patients

Patients et organisations de patients : disposer de toutes les informations légalement communicables dans un langage compréhensible

Notice d'information-protocole.

Est-elle cohérente avec le protocole ? La procédure d'information des mineurs est-elle décrite ? Dans quelle langue est-elle déclinée ? Il convient de s'assurer que la notice d'information reprend bien les points importants du protocole, et si nécessaire que la traduction en français est de bonne qualité. Les documents ne doivent pas contenir d'acronymes ou termes médicaux non définis. Le document pour informer un mineur doit être adapté aux capacités de compréhension et rechercher l'adhésion personnelle du mineur concerné. Il doit exister une version traduite dans une des langues correctement lues par le patient.

Aide à la décision pour participer à l'essai.

Quelles sont les informations données au patient ? Le bénéfice (potentiel) collectif de l'essai en termes de connaissance est-il clairement expliqué ? Une assistance psychologique ou via des pairs est-elle prévue pour aider la famille et l'enfant à faire leur choix ? En complément de la notice, l'essai doit être expliqué simplement à l'oral au patient, avec ses bénéfices et potentiels risques, le bénéfice attendu pour la communauté, les conditions pratiques de déroulement, et, si la durée de l'essai est longue, l'explication sur l'engagement requis (surtout si l'essai est « one shot » avec possibilité d'un fort bénéfice en début d'essai). Pour les essais qui testent différentes doses, la possibilité d'un moindre

bénéfice du fait de la dose reçue doit être abordée. En pédiatrie, certains essais proposent un document simplifié pour aider l'enfant à comprendre l'essai. Le patient devrait aussi pouvoir discuter de l'essai avec une personne qualifiée extérieure à l'équipe investigatrice préalablement à son inclusion.

Il est important que des patients experts participent à l'élaboration des documents de la liste des points à aborder.

Respect de la confidentialité par les patients.

Est-il clairement expliqué au patient ce qu'il peut dire ou pas sur l'essai ? Dans un essai, les informations sur l'efficacité ou les effets secondaires sont détenues par le promoteur et l'investigateur, dans la majorité des cas le patient ne doit rien communiquer sur son état. Il est préférable d'énoncer clairement les limites de la diffusion d'information vers l'extérieur (réseaux sociaux, organisations diverses ...).

Information sur l'ouverture des centres.

S'il est prévu que des centres ouvrent progressivement, les associations de malades seront-elles tenues régulièrement au courant ? Les organisations de patients diffusent l'information sur les essais, ce qui favorise les inclusions. Il est possible de demander au promoteur s'il assiste les centres dans leurs démarches administratives d'ouverture et d'être tenus au courant d'éventuels problèmes.

Diffusion de l'information au cours de l'essai.

Comment seront diffusées les informations légalement autorisées sur l'essai ?

Certaines informations peuvent être communiquées par le promoteur de l'essai, il est parfois important de pouvoir les diffuser largement et rapidement : informations pratiques (centres investigateur, début d'inclusion, fin d'inclusion), communication en cas de crise (effet indésirable majeur, décès d'un patient...). Pour la communication en cas de crise, la participation de patients experts à la cellule de crise est utile. Il est aussi utile de faire remonter au promoteur des « rumeurs » sur l'essai afin qu'il clarifie sa communication.

Information sur l'appartenance au groupe traité/groupe contrôle.

Est-il bien prévu de communiquer au patient s'il a reçu le traitement expérimental ou était dans le groupe contrôle ?

Cas particulier des essais pilotes de dépistage génétique.

Si l'on ne prévoit pas de communiquer un résultat négatif, le délai maximum de réception d'un résultat positif doit être donné, pour limiter le stress de l'attente de résultat.

Restitution des résultats globaux de l'étude aux patients.

Est-il prévu de communiquer ces résultats aux patients ? Sous quelle forme et à quelle échéance ?

Une information générale en langage simple de l'ensemble des participants dès (ou juste avant) la publication des résultats, est une

bonne pratique, en complément de l'information délivrée par les investigateurs, de même une information rapide des organisations de patients sous forme d'un communiqué dédié.

Un outil d'aide

Dans leurs travaux de participation aux protocoles de recherche clinique, les membres de l'AFM-Téléthon amenés à promouvoir le « point de vue patient » pourront s'appuyer sur les objectifs et les points de vigilance soulignés dans ce document.

Le document aide à poser les bonnes questions, à discuter avec les différents intervenants : promoteurs, investigateurs, experts. Des réponses différentes et adaptées sont à apporter en fonction de l'étude et de la pathologie.



Association reconnue d'utilité publique
1, rue de l'Internationale - BP 59
91002 Évry-Courcouronnes cedex
Tél. : 33 (0)1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0)1 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
www.afm-telethon.fr