

ICH E6 (R3) ÉVOLUTIONS DES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

.....

FICHE OPERATIONNELLE
LES PRINCIPES ET ANNEXE 1

JUIN 2026



PRESENTATION & VALEUR JURIDIQUE

Documents constitutifs	Périmètre d'application	Calendrier
E6 R3 est constitué de 3 blocs : - Les Principes - Annexe 1 : Considerations for interventional clinical trials - Annexe 2 : Additional considerations for interventional clinical trials	- Essais cliniques interventionnels portant sur des produits expérimentaux destinés à une soumission réglementaire - Produits expérimentaux = médicaments, vaccins, produits biologiques - Peut s'étendre à des essais non soumis aux autorités si justifié localement	Principes et Annexe 1 : - 06 janv. 2025 : Adoption Step 4 par l'ICH Assembly - 23 juil. 2025 : Décision EMA : applicabilité dans l'UE Annexe 2 - Etape 3 de l'ICH : Consultation et discussion - Adoption prévue initialement fin 2025 (retard)
Changement de paradigme : E6 R3 remplace la logique « checklist » par une approche Risk-Based : chaque acteur doit raisonner en architecte du risque et justifier ses choix par une analyse documentée.		

LES NOUVEAUTES DE L'ICH E6 (R3) SUR LES PRINCIPES ET ANNEXE 1

Technologies	Gestion des risques (E8)	Flexibilité	Participant	Gouvernance des données
--------------	--------------------------	-------------	-------------	-------------------------

SYNTHESE DES 11 PRINCIPES GCP

#	Principes	Nouveauté R3 ?	Points opérationnels clés
1	Éthique & Droits participants	Modif. mineures	Droits/sécurité/bien-être > intérêts science · Réévaluation continue des risques · Inclusivité et représentativité · Responsabilité médicale qualifiée · Confidentialité RGPD
2	Consentement éclairé	★ Évolutions majeures	Obtenu AVANT inclusion · Processus adapté (présentiel, distant, numérique) · Info claire et concise · Signature physique ou électronique · Vérification identité obligatoire
3	Examen IRB/IEC	Modif. mineures	Approbation préalable obligatoire · Revue périodique continue · Signalement des changements majeurs sans délai
4	Qualité scientifique	Modif. mineures	Données non-cliniques/cliniques suffisantes · Revue périodique de la connaissance scientifique · Protocole adapté
5	Individus qualifiés	Clarification	Qualification par formation/expérience · Délégation documentée · Formation proportionnée aux activités
6	Qualité by design	Renforcé	Facteurs critiques pour la qualité (CtQ) identifiés en amont · Quality by design · Prévention non-conformités graves
7	Proportionnalité	★ NOUVEAU principe	Processus proportionnés aux risques · Focus sur les données critiques · Éviter complexité inutile
8	Protocole clair	Renforcé	Protocole scientifiquement solide et opérationnellement faisable · SAP, DMP, plan monitoring cohérents
9	Résultats fiables	Renforcé	Systèmes fit for purpose · Intégrité & traçabilité des données · Archivage sécurisé · Transparence (enregistrement, publication)
10	Rôles & responsabilités	★ NOUVEAU principe	Rôles clairs et documentés · Délégation ≠ transfert responsabilité · Surveillance appropriée maintenue
11	Produits expérimentaux	Flexibilité accrue	Conformité bonnes pratiques de fabrication · Qualité préservée · Gestion décentralisée possible · Traçabilité complète



CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Ce qui change avec R3

- Consentement distant autorisé mais vérification d'identité OBLIGATOIRE (§2.8.1e)
- Formats variés admis : vidéos, images, outils interactifs (§2.8.1c)
- Alternative papier OBLIGATOIRE si numérique proposé (§2.8.1c)
- Signature électronique valide selon définition réglementaire (§2.8.7)
- Reconsent requis si nouvelles infos sur la sécurité (§2.8.2)
- Mineurs : assentiment adapté à l'âge + process si majorité en cours d'essai (§2.8.12)

Contenu obligatoire du formulaire (§2.8.10)

- But de l'essai + aspects expérimentaux
- Risques & bénéfices prévisibles (participant, partenaire, foetus)
- Alternatives thérapeutiques disponibles
- Caractère volontaire + droit de retrait sans pénalité
- Accès direct aux documents sources par tiers autorisés
- Enregistrement public de l'essai (base de données)
- Communication des résultats au participant si souhaité (§2.8.10v)

ERREURS A PROSCRIRE

- Consentir à distance SANS vérifier l'identité = non-conformité
- Proposer uniquement le support numérique sans alternative papier
- Signer avant que le participant ait eu le temps de poser ses questions
- Ne pas prévoir de processus de re-consentement si un mineur devient majeur

QUALITE ET GESTION DES RISQUES

Le cycle en 6 étapes du management de la qualité (§3.10)

1. Identification des risques

Cartographier tous les risques menaçant les facteurs critiques pour la qualité (CtQ) avant et pendant l'essai : design, consentement, randomisation, aveugle, gestion des données, prestataires.



2. Évaluation des risques

Analyser chaque risque selon 3 critères : probabilité d'occurrence · détectabilité · impact sur la sécurité des participants ou la fiabilité des résultats.



3. Maîtrise des risques (Risk Control)

Définir des mesures proportionnées intégrées au protocole, au monitoring ou aux formations. Fixer des seuils de tolérance qualité (QTL) : si dépassés, analyse systémique + CAPA obligatoires.



4. Communication des risques

Documenter et partager les risques identifiés et les plans d'action avec toutes les parties prenantes concernées.



5. Revue périodique

Réévaluer périodiquement l'efficacité des mesures en fonction de l'expérience du terrain et ajuster les contrôles si nécessaire.



6. Rapport sur les risques (Risk Reporting)

Résumer les problèmes de qualité majeurs et les mesures correctives prises dans le rapport d'étude clinique final (référence ICH E3).



Critical to Quality Factors (CtQ) : Comment les identifier ?

Questions clés à se poser :

- Quels événements pourraient empêcher la collecte d'une donnée de sécurité cruciale ?
- Quelle est la probabilité que ce risque survienne et quel serait son impact réglementaire ?
- Quelles mesures mettre en place pour réduire ce risque à un niveau acceptable ?
- Le protocole permet-il une comparaison significative des effets du médicament ?
- Les critères d'éligibilité reflètent-ils les objectifs de l'essai ?

§3.10.1 · ICH E8(R1) Considérations générales pour les études cliniques

Domaines à couvrir systématiquement :

- Implication des parties prenantes (patients, investigateurs, autorités)
- Adéquation du design pour répondre aux objectifs scientifiques
- Protection des participants (consentement, randomisation, aveugle)
- Intégrité des données (systèmes, audit trail, verrouillage)
- Faisabilité opérationnelle (recrutement, infrastructure, personnel)
- Plan de monitoring proportionné aux risques identifiés
- Besoins d'un comité de surveillance indépendant

GOVERNANCE DES DONNÉES : NOUVEAUTÉS E6 R3

Cycle de vie des données

Étape	Exigence clé	Point de vigilance
Saisie (§4.2.1)	Métadonnées obligatoires à la capture · Checks automatiques documentés	Transcription : vérification proportionnée à la criticité
Audit trail (§4.2.2)	Inaltérable · Horodaté UTC · Jamais désactivé · Raisons des modifications tracées	Ne JAMAIS désactiver l'audit trail · Exception documentée requise
Corrections (§4.2.4)	Attribuables · Justifiées · Appuyées par les sources initiales	Délai bref · Aucune correction rétroactive non tracée
Transfert (§4.2.5)	Processus validés · Réconciliation systématique	Vérifier intégrité ET confidentialité après migration
Lock (§4.2.6)	Accès édition restreint avant analyse finale et avant levée de l'aveugle · Jeux de données finalisés	Accès édition restreint AVANT analyse + levée d'aveugle
Archivage (§4.2.7)	Lisible + accessible + protégé pendant toute la durée réglementaire	Tester périodiquement la récupérabilité des données
Destruction	Uniquement quand les exigences réglementaires le permettent	Traçabilité de la décision de destruction à conserver

Protection de l'aveugle dans la gouvernance des données

Règles fondamentales de protection de l'aveugle (§4.1)

- Les rôles et accès aux informations permettant la levée de l'aveugle doivent être définis et documentés dans le DMP
- Le personnel promoteur interagissant avec les sites NE doit PAS avoir accès à ces informations (sauf justification)
- Des stratégies d'atténuation doivent réduire le risque de levée d'aveugle accidentelle au niveau des sites
- Toute levée non planifiée (accidentelle, urgence) doit être documentée et son impact sur les résultats évalué
- Le risque de levée d'aveugle doit figurer dans l'évaluation des risques de l'essai



RÔLES, DÉLÉGATION & RESPONSABILITÉS

Le principe fondamental (§10.1 NOUVEAU)

Délégation et transfert d'activités ≠ Transfert de responsabilité

- §10.1 : Le promoteur peut transférer / l'investigateur peut déléguer, MAIS ils conservent la responsabilité globale
- §3.6.6 : Le prestataire doit mettre en place son propre système qualité et signaler immédiatement les incidents
- §2.3.3 : La délégation dans le cadre de la pratique clinique habituelle n'exige pas forcément de documentation formelle
La responsabilité ultime de la protection des participants et de la fiabilité des données reste sur le promoteur, même lorsqu'un prestataire (CRO, lab, etc.) prend en charge une tâche.

Matrice de responsabilité

Acteur	Peut DÉLÉGUER	Mais RESTE responsable de	À documenter
Investigateur	Activités liées à l'essai à une équipe qualifiée · Gestion ME à un pharmacien	Protection participants · Fiabilité données · Conformité protocole	Registre délégations proportionné · Accords prestataires · Qualifications
Promoteur	Toutes activités à un prestataire (CRO, labs, etc.)	Qualité & intégrité données · Sécurité participants · Responsabilité ultime	Contrat documenté avant démarrage · Surveillance des prestataires · Audit trail
Prestataire	Sous-traitance si contractuellement prévue	Qualité de sa propre prestation · Signalement incidents	SOP propres · Métriques de performance accessibles au promoteur

Contrats : ce que la R3 exige (§3.6)

Clauses obligatoires (§3.6.1–3.6.3) :

- Respect du protocole, des BPC et de la réglementation applicable
- Procédures d'enregistrement et de communication des données
- Conservation des documents essentiels pendant la durée légale
- Droit d'audit pour le promoteur ET les autorités (nationales et étrangères)
- Mis à jour si modification significative des missions (§3.6.2)

§3.6.1 à §3.6.11

⚠ Points de vigilance juridiques :

- Tout contrat doit être SIGNÉ AVANT le démarrage des activités
- Co-promotion : toute responsabilité non attribuée est partagée par tous les promoteurs
- Le promoteur doit valider la capacité technique des prestataires AVANT sélection (SOPs, métriques)
- Activités non transférées = responsabilité promoteur par défaut
- Le prestataire doit disposer de son propre système qualité et signaler tout incident immédiatement

MONITORING : APPROCHE PROPORTIONNÉE AU RISQUE

Monitoring sur site (§3.11.4.1)

- Fréquence adaptée aux risques identifiés : ajustable en cours d'essai
- On-site ET/OU à distance selon nature de l'activité
- Accès direct lecture seule aux données sources (remote monitoring)

Monitoring centralisé (§3.11.4.2)

- Évaluation agrégée des données par équipe qualifiée
- Peut réduire ou remplacer le monitoring sur site
- Détecte non-conformités systémiques et données suspectes

Plan de monitoring (§3.11.4.3) : Obligatoire

- Stratégie, méthodes, responsabilités, outils documentés
- Focus sur CtQ (données critiques, endpoints primaires)
- Inclure : sites décentralisés, labs centraux, imagerie

Rapports de monitoring (§3.11.4.6)

- Résumé des éléments revus, découvertes significatives, actions requises
- Escalade si action/résolution urgente requise
- Transmission rapide aux équipes sponsor concernées



Essais décentralisés / hybrides : nouveauté R3

- Monitoring « fit for purpose » adapté au mode décentralisé
- Validation de la traçabilité numérique et des audit trails

GESTION DES PRODUITS EXPÉRIMENTAUX : NOUVEAUTÉS R3

Nouveautés : flexibilité de distribution

- [NEW] Livraison au domicile du participant ou en pharmacie locale admise (§2.10.8)
- [NEW] Administration par participant lui-même, aidant ou pro de santé local possible
- Safeguards obligatoires : intégrité produit + conformité protocole + sécurité (§2.10.9)

Traçabilité (§2.10.4)

- Registres : dates, quantités, lots, péremptions, codes participant/produit
- Produits AMM : procédures simplifiées locales possibles

Essais en aveugle : obligations promoteur (§3.15.2d)

- Procédure de maintien de l'aveugle + détection levée inappropriée
- Mécanisme de levée d'urgence RAPIDE sans entraver la sécurité
- Mécanisme protégeant l'aveugle lors des notifications de sécurité aux autorités

Conservation (§3.15.3(c)vi)

- Échantillons retenus jusqu'à analyses complètes OU exigence réglementaire (la plus longue)
- Exception : AMM non modifié → conservation par le fabricant

DOCUMENTS ESSENTIELS : ANNEXE C (NOUVEAU)

Principe de l'Annexe C (NOUVEAU E6 R3)

- Approche basée sur la CRITICITÉ : pas de liste exhaustive universelle
- Documents essentiels = permettent d'évaluer conformité BPC ET fiabilité résultats
- TMF (Trial Master File) promoteur / ISF (Investigator Site File) investigateur
- Localisation documentée + accessibilité immédiate sur demande des autorités (§C.2.4)
- Copies certifiées valides pour remplacer les originaux (§C.2.9)

★ Avant démarrage : identifier prospectivement les documents essentiels (§C.2.5)

Critères d'essentialité (§C.3.1) : à évaluer

- Soumis/émis pour les autorités réglementaire ou IRB/IEC
- Procédure ou plan spécifique à l'essai
- Correspondances + décisions importantes documentées
- Preuves de conformité aux approbations réglementaires
- Consentement éclairé obtenu et maintenu
- Qualifications + formations du personnel clé
- Données sources + métadonnées pertinentes
- Surveillance de la sécurité des participants (EIG, SUSAR, CAPA)

RÉFÉRENCES RÉGLEMENTAIRES

- ICH E6(R3) : Adopté le 06/01/2025 (corrections 24/10/2025)
- Règlement (UE) n° 536/2014 : Essais cliniques, Art. 47
- Décision EMA : 23 juillet 2025 (applicabilité UE)
- ICH E8(R1) : Considérations générales pour études cliniques
- ICH E2A : Gestion des données de sécurité (SUSAR)
- ICH E3 : Structure et contenu des rapports d'études
- ICH E9 / E9(R1) : Principes statistiques · Estimands
- Règlement (UE) 2016/679 RGPD
- L.1121-1 Code de la santé publique : Définition promoteur

ABRÉVIATIONS

ARC/TEC : Attaché(e) / Technicien(ne) de Recherche Clinique
BPC / GCP : Bonnes Pratiques Cliniques / Good Clinical Practice
CAPA : Corrective and Preventive Action
CtQ : Critical to Quality (facteurs critiques pour la qualité)
DMP : Data Management Plan
EIG / SAE : Événement Indésirable Grave / Serious Adverse Event
ISF / TMF : Investigator Site File / Trial Master File
ME : Médicament Expérimental (investigational product)
QTL : Quality Tolerance Limit (seuil de tolérance qualité)
SAP : Statistical Analysis Plan (plan d'analyse statistique)
SOP : Standard Operating Procedures
SUSAR : Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction