

ASPECTS LOGISTIQUES

DE LA RECHERCHE CLINIQUE



Objectifs de ce support de formation

- ☐ Support d'autoformation aux aspects logistiques d'une recherche biomédicale.
- ☐ Compréhension des **éléments logistiques** d'une recherche associant les grands principes des bonnes pratiques cliniques
- □Cette formation détaille les démarches concernant les recherches biomédicales. Ces dernières peuvent être allégées en fonction de la qualification de la recherche. Se référer au support sur la réglementation ou Article L. 5311-1, article R.1121 et article L.1121 du Code de la Santé Publique.



SOMMAIRE

- 1. Les acteurs de la recherche clinique
- 2. La conception du projet de recherche
- 3. La mise en place de la recherche
- 4. La réalisation de la recherche
- 5. La fin de la recherche



-1-

Les acteurs de la recherche clinique



Rôle et responsabilités du promoteur



Rôle et responsabilités du promoteur

Définition

« Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu » (art. L.1121-1 du Code de la Santé Publique)

Le promoteur doit :
☐ Souscrire une assurance
☐ S'assurer du financement de la recherche
□ Demander l'avis du CPP
☐ Demander une autorisation auprès de l'Autorité Compétente
☐ S'assurer du recrutement du personnel dédié et qualifié
☐ S'assurer de la mise à disposition des installations adéquates
☐ Informer les directions des centres associés de la mise en place de l
recherche



Rôle et responsabilités du promoteur

□ Établir les conventions financières avec les centres associés et/ou les partenaires financiers
 □ Établir les contrats de partenariat avec l'investigateur coordonnateur et les investigateurs associés
 □ Garantir la qualité de la recherche (ouverture des centres, monitoring, clôture des centres, rythme d'inclusion, comité de suivi, audit,...)
 □ Être responsable des produits de recherche sur les lieux de la recherche. Il peut déléguer cette fonction à un pharmacien compétent qui sera sous sa supervision



Rôle et responsabilités du promoteur

□ Veiller à ce que les produits soient utilisés conformément au protocole approuvé
 □ Déclarer les inclusions à l'Autorité Compétente et au CPP
 □ Fournir un rapport final à l'Autorité Compétente et au CPP
 □ Clôturer la recherche (Autorité Compétente, CPP, centres associés, partenaires financiers,....)
 □ Conserver les documents essentiels de la recherche conformément aux délais réglementaires



Rôle et responsabilités de l'investigateur



- Investigateur : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu de recherche (centre investigateur ou site investigateur). Cette personne doit être un médecin inscrit à l'ordre.
- □ Investigateur coordonnateur : lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur = pour des recherches multicentriques, il s'agit du médecin qui dirige et surveille la recherche, il coordonne les autres investigateurs et participe aux comités qui pilotent la recherche
- □ Investigateur principal : si, sur un lieu de recherches, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur peut être appelé investigateur principal = responsable d'un centre investigateur, il inclut et suit les participants dans la recherche



□ Collaborateur de l'investigateur : toute personne désignée par écrit par l'investigateur dans un lieu de recherches pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non



- ☐ Compétences et obligations de l'investigateur (coordonnateur et principal) :
 - Qualification : médecin expérimenté, inscrit à l'Ordre des Médecins =
 CV daté et signé
 - Connaissance du ou des **médicaments** expérimentaux
 - Connaissance de la **réglementation** et des BPC
 - Etablissement d'une liste des personnes dûment qualifiées à qui il a **délégué des fonctions** importantes liées à la recherche



□ Responsabilités de l'investigateur coordonnateur :

- Participer à la rédaction du protocole

Promoteur institutionnel	Promoteur industriel
- Idée de la recherche, recherche financements	- Promoteur a l'idée de la recherche et le financement déjà obtenu
- Rédige le protocole et les documents de la recherche	- Apport à la rédaction avec l'équipe projet du promoteur

- Assurer l'animation scientifique et le suivi du déroulement de la recherche

Promoteur institutionnel	Promoteur industriel	
 Contacte les équipes associées, explique le protocole et organise le circuit patient Stimule les inclusions Valide les documents de l'étude et rédige les amendements 	 Référent médical dans la pathologie Anime les réunions de démarrage Répond aux questions techniques et scientifiques Relit les amendements 	13



☐ Responsabilités de l'investigateur coordonnateur :

- Evaluer le **rapport bénéfice/risque** en début de recherche et le surveiller en cours de recherche : analyser les EIG et interrompre la recherche après avis du CS ou CIS
- Participer à la rédaction du **plan d'analyse**
- Interpréter les résultats de la recherche avec le rapport d'analyse intermédiaire ou final du centre de méthodologie
- Participer à la rédaction du rapport final de la recherche et le signer
- **Communiquer** les résultats de la recherche aux autres investigateurs et aux participants
- Publier les résultats de la recherche



☐ Responsabilités de l'investigateur principal du site :

- Prendre connaissance du **protocole** et des textes de référence
- S'assurer que son centre dispose des **conditions requises** = personnel formé et disponible, plateau technique, volume activité recherche
- Donner son accord écrit de participation à la recherche et fournir son
 CV
- Assister à la visite de **présélection** du centre, à la réunion investigateur, à la **mise en place** de la recherche
- Informer les participants et obtenir leur consentement = Responsabilité médicale



- ☐ Responsabilités de l'investigateur principal du site :
 - Inclure et suivre les participants conformément au protocole
 - Respect du protocole
 - Tenue du dossier médical et mise à disposition pour ARC promoteur
 - Responsabilité du recueil des données médicales et des demandes de clarifications
 - Disponibilité pour les monitoring, les audits et les inspections
 - Notifier immédiatement au promoteur les EIG, les faits nouveaux et les grossesses
 - **Archiver** les documents essentiels de la recherche après gel de base et clôture du centre



Rôle et responsabilités du pharmacien



☐ Participer aux différentes étapes du circuit pharmaceutique des produits de santé faisant l'objet d'une recherche biomédicale

Initiation de la recherche clinique

- Participation à la visite de mise en place
- Rédaction du projet de surcoûts pharmaceutiques
- Rédaction et/ou validation de procédures spécifiques
- Collaboration avec les médecins investigateurs et les ARCs

Réception d'un produit en essai clinique

- Vérification qualitative et quantitative
- Confirmation de la réception (accusé de réception ou IVRS ou IWRS)



☐ Suivi de la conformité du stock

- Contrôle des températures de conservation
- Suivi des péremptions

□ Dispensation

- Analyse et validation de la prescription
- Conseil pharmaceutique
- ☐ Gestion des réapprovisionnements
- ☐ Disponibilité pour les visites de monitoring



☐ Gestion des retours

- Comptabilité des traitements pour l'observance

☐ Clôture de la recherche

- Participation à la visite de clôture
- Archivage du dossier de la recherche

En collaboration avec le promoteur et l'investigateur, le pharmacien met en place un système de traçabilité de :

- l'enregistrement des réceptions
- l'inventaire des produits stockés et dispensés
- la documentation de l'observance du traitement par les participants
- la documentation de gestion des retours ou destruction

La documentation comporte notamment les dates, quantités, numéros de lot, dates de péremption, numéros de code attribués



☐ Participer à la démarche qualité

- Piloter activement le processus de la démarche qualité
- Participer à la gestion réglementaire et aux audits



Rôle et responsabilités des participants



☐ Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé recueilli après que lui a été délivrée l'information ☐ Le consentement est **donné par écrit**, ou en cas d'impossibilité attesté par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur ■ Données anonymes ☐ Droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de la recherche et d'être analysées ☐ Le participant peut à tout moment arrêter sa participation à la recherche sans avoir à se justifier et sans modifications de sa prise en charge



- ☐ Le participant, s'il accepte de participer à la recherche, doit réaliser l'ensemble des visites et des prélèvements prévus par le protocole
 - → On parle de **compliance** du participant
- ☐ Le participant doit dans le cadre d'une recherche sur médicament être très rigoureux dans la prise de son traitement
 - → On parle d'observance du participant



☐ Fichier national

Sujets volontaires sains ou patients volontaires pour une recherche sans rapport avec l'état pathologique

- ☐ Informations stockées :
- Montant des indemnités sur 12 mois
- Durée de période d'exclusion
- ☐ Géré par le Ministère de la Santé
- ☐ Alimenté par les investigateurs (code confidentiel)



- ☐ Fichier national comporte :
 - Lieu de recherche
 - 3 premières lettres du nom de famille
 - 2 premières lettres du premier prénom
 - Date de naissance
 - Date de début et de fin de la recherche
 - Si besoin date d'expiration de la période d'exclusion
 - Informations détruites 12 mois après la fin de la recherche



Rôle et responsabilités

du CPP



Rôle et responsabilités du CPP

- ☐ Les comités de protection des personnes (CPP) sont des acteurs essentiels du dispositif d'encadrement de la recherche biomédicale
- ☐ La loi du 9 août 2004 leur confie un rôle de co-décideur dans l'autorisation des recherches biomédicales
- L'article L.1123-6 du code de la santé publique précise ainsi qu'avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités de protection des personnes compétents du lieu où l'investigateur ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur, exerce son activité



Rôle et responsabilités

de l'Afssaps



Rôle et responsabilités de l'Afssaps

La création de l'Afssaps et la loi du 1er Juillet 1998 → les principes fondateurs :
☐ Autorité de police compétente pour l'ensemble de la chaîne médico technique des produits à finalité sanitaire
□ Capacité d'alerte rapide
☐ Expertise scientifique indépendante
☐ Prise en compte systématique du principe de précaution
Les trois principes d'organisation de l'Afssaps :
Evaluation Contrôle Inspection



Rôle et responsabilités du CPP et de l'Afssaps

La recherche ne peut débuter qu'après avis favorable du CPP

et

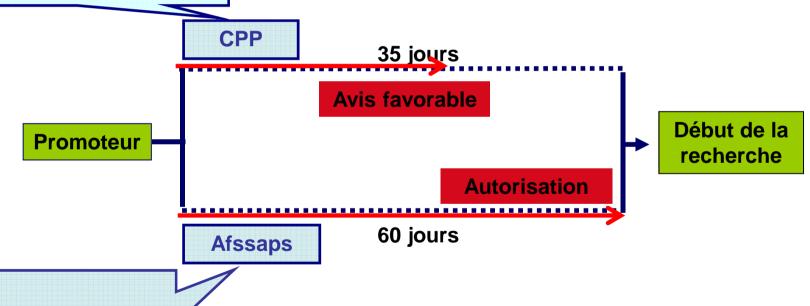
autorisation de l'Afssaps



Rôle et responsabilités du CPP et de l'Afssaps

Donne son avis sur:

- la protection des personnes
- la recherche (pertinence, ratio Bénéfice/Risque)
- les moyens mis en oeuvre



Contrôle:

- la sécurité des personnes
- la qualité et sécurité du produit à l'étude



Rôle et responsabilités du Centre de Méthodologie et de Gestion des données



Rôle et responsabilités du CMG

□ Rôle

La réalisation d'une recherche clinique requiert une méthodologie et une organisation rigoureuses faisant appel à des compétences précises

☐ Responsabilités

- Il participe à la conception, la mise en place et le suivi des études et la logistique et l'organisation matérielle nécessaire
- Il veille au ratio bénéfices/risques initialement défini
- Il apporte l'information nécessaire au bon déroulement des CS et des CIS
- En fin de recherche, il réalise l'analyse des données recueillies et participe à l'interprétation des résultats



-2-

La conception du projet de recherche



Définition du schéma d'étude et validation méthodologique

Cf. diaporama

« Aspects méthodologiques de la recherche clinique » élaboré par le groupe « Formation » de la DIRC SOOM Version 1.0 du 23 novembre 2009



Rédaction des documents de la recherche

En fonction du cadre réglementaire et à partir des modèles fournis par la DIRC SOOM :

- □ Protocole pour les recherches biomédicales, visant à évaluer les soins courants et non interventionnelles
- Note d'information et formulaire de consentement pour les recherches biomédicales et document d'information pour les recherches visant à évaluer les soins courants
- □ Cahier d'observation
- ☐ Grille budgétaire



Travail collectif pour la rédaction de ces documents : investigateur, promoteur, centre de méthodologie, unité de vigilance, laboratoires d'analyses, pharmacie, autres services impliqués dans la recherche,...



-3-

La mise en place de la recherche



Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs



- ☐ Consiste à sélectionner l'ensemble des centres qui sont susceptibles de participer à un protocole de recherche clinique
- ☐ Aide les investigateurs potentiels à prendre une décision adéquate quant à la faisabilité de la recherche dans leur service



Premier contact avec les investigateurs potentiels, établi par l'ARC et/ou le Chef de Projet mandaté par le promoteur. ☐ Lors de cette visite il est présenté à l'investigateur le synopsis, le draft ou la version définitive du protocole Avant la présentation des documents de la recherche, un accord de confidentialité doit être signé par l'investigateur principal Un questionnaire de faisabilité est soumis à l'investigateur afin d'évaluer d'une part son intérêt et d'autre part la faisabilité médicale et opérationnelle



☐ La faisabilité médicale

- Evaluation précise de la population éligible (potentiel patient)
- Cette faisabilité médicale devra être documentée et réaliste
- Pour résumer, la faisabilité doit être **SMART** :

S: Spécifique

M: Mesurée

A: Adaptée

R: Réaliste

T: Temporisée

- Afin de dénombrer les sujets potentiellement incluables, l'investigateur procédera à une interrogation de ses bases de données, des dossiers de consultations, de la file active de patients,... ceci en fonction des critères d'éligibilité de la recherche



☐ La faisabilité opérationnelle

- Vérification et établissement des besoins logistiques du site
- Les points suivants seront abordés avec l'investigateur :
 - L'expérience du centre en recherche clinique
 - L'organisation des moyens humains
 - Le circuit patient
 - Le circuit des produits à l'étude et des échantillons biologiques
 - Les études concurrentes en cours ou programmées



□ La faisabilité opérationnelle : l'organisation des moyens humains

- L'investigateur principal sera sensibilisé sur les moyens humains à consacrer à la recherche
- Les différents intervenants (co-investigateurs, IRC, TEC,...) seront identifiés, leurs rôles, leurs disponibilités, ainsi que leurs responsabilités seront abordés lors de l'entretien avec l'investigateur principal
- Les différents intervenants sur la recherche seront sous la responsabilité de l'investigateur principal



☐ La faisabilité opérationnelle : le circuit du patient

- L'investigateur principal devra s'assurer d'avoir les ressources médicales et techniques nécessaires à la prise en charge du participant en accord avec les exigences du promoteur et dans le respect des BPC
- Il devra aussi s'assurer de la coordination entre les services en cas de prise en charge pluridisciplinaire



- ☐ La faisabilité opérationnelle : le circuit des produits à l'étude, des échantillons biologiques
- L'investigateur principal devra s'assurer auprès de la pharmacie des ressources médicales et techniques nécessaires à la prise en charge des produits de l'étude en accord avec les exigences du promoteur et dans le respect des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.
- Il devra aussi s'assurer auprès des laboratoires impliqués par le traitement des échantillons biologiques des ressources personnelles et techniques pour leur prise en charge selon les règles de bonnes pratiques relatives au matériel biologique.



- ☐ La faisabilité opérationnelle : les études concurrentes en cours ou programmées
- Il sera vérifié si des études concurrentes sont en cours ou programmées dans le centre



Accord de participation



Accord de participation

☐ Le promoteur de la recherche informera les centres qui auront été retenus par écrit



Recrutement de personnel



Recrutement de personnel

☐ Le recrutement de personnel sera à prévoir, il devra être en adéquation avec l'évaluation des **besoins** sur l'étude d'une part et le **budget** prévisionnel d'autre part



Signature des conventions



□ <u>Définition</u>

- Accord écrit, daté et signé entre deux ou plusieurs personnes définissant des dispositions relatives à la délégation et à la répartition des fonctions et des obligations relatives à la réalisation de la recherche et concernant, le cas échéant, des aspects financiers
- La mise en place d'une recherche nécessite la signature de conventions entre les centres impliqués dans la recherche et le promoteur
- Etape obligatoire pour l'ouverture des centres



- On distingue :
- La **convention hospitalière** (accord écrit, daté et signé entre l'organisme qui va accueillir la recherche et le promoteur)
- Les **conventions d'honoraires investigateurs** (accord écrit, daté et signé entre l'investigateur qui va mener la recherche et le promoteur)

 On dissocie pour les conventions investigateurs :
 - 1/ Le contrat direct avec l'investigateur
 - 2/ Le contrat recherche-association



■ La convention hospitalière

- On y trouve, le cas échéant, l'ensemble des **surcoûts** que va générer la prise en charge du participant dans le cadre de la recherche
- Cette grille de surcoût va détailler la nature, le mode de calcul des frais supplémentaires supportés par le centre à l'occasion de la recherche et leur répartition par postes de dépenses



- ☐ Les conventions d'honoraires investigateurs
 - La convention investigateurs qui lie l'investigateur à un promoteur est un contrat de droit privé. Ce contrat engage l'investigateur dans la recherche moyennant des accords financiers
 - Ces conventions d'honoraires investigateurs doivent être communiquées au CNOM (art. L 462 du code la santé publique)



Conception des outils pratiques



Conception des outils pratiques

- ☐ Les outils pratiques de la recherche sont conçus à partir des procédures spécifiques du promoteur (trames types, ordonnances patients, triptyques, check-list...) et adaptés selon le protocole
- ☐ Ces outils pratiques facilitent la logistique de la recherche
- ☐ Le plan de monitoring s'effectuera en fonction du niveau de risque de la recherche



Conception de la

base de données



Conception de la base de données

- □ Le cahier d'observation est le support du recueil des données en recherche clinique. Après la saisie informatisée des données, celles-ci sont centralisées dans une base de données, qui servira de support aux analyses statistiques
- □ La structure de la base de données s'appuie sur la structure du cahier d'observation et sur les analyses statistiques prévues
- □ Le data-manager est responsable de la création et de la gestion de la base de données



Conception de la base de données

- Les contrôles à mettre en place sont définis avec l'investigateur coordonnateur/principal de la recherche et programmés par le data manager. Ils permettent de détecter les incohérences et d'améliorer la qualité des données
- □ Data manager et ARC travaillent en collaboration pour mettre à jour la base de données
- ☐ La base de données est hébergée sur un serveur dédié, dont l'accès est sécurisé par un identifiant et un mot de passe



Création du site Internet



Création du site Internet

- ☐ Un site Internet est créé pour permettre la randomisation des participants, le recueil en temps réel des données de la recherche, le monitorage à distance des données, la transmission d'information relatives à la recherche,...
- ☐ L'accès au site Internet est sécurisé et crypté par un identifiant et un mot de passe, disponible 24h/24, pour divers intervenants de la recherche (investigateurs, ARC,...)
- □ Le site Internet est créé par l'informaticien du CMG, en collaboration avec l'équipe investigatrice et l'équipe projet du CMG (méthodologiste, data manager, biostatisticien), avant l'inclusion du 1^{er} participant dans la recherche



Préparation de la liste de randomisation



Préparation de la liste de randomisation

- ☐ L'objectif de la randomisation est d'assurer la comparabilité à l'inclusion des participants dans les groupes d'intervention
- ☐ Une randomisation adéquate repose sur :
 - l'élaboration d'une séquence d'allocation aléatoire des participants aux groupes d'intervention : la liste de randomisation
 - l'élaboration de la liste de randomisation est fondée sur le hasard : lancer de dés/pièces, utilisation de listes de nombres au hasard, exécution par ordinateur d'une fonction pseudo-aléatoire
 - la non divulgation de la liste de randomisation



Préparation de la liste de randomisation

- ☐ La liste de randomisation est préparée par le biostatisticien du CMG avant l'inclusion du 1^{er} participant dans la recherche et vérifiée par un biostatisticien indépendant du projet
- □ La liste est conservée dans un lieu sécurisé, aucune personne impliquée dans la conduite de la recherche auprès des participants ne doit y avoir accès
- ☐ La liste est accompagnée d'un compte-rendu de randomisation où sont spécifiés tous les éléments qui ont servi à son élaboration





- ☐ On parle aussi de visite de mise en place ou de visite d'initiation
- ☐ La visite de mise en place est la réunion de lancement de la recherche avant toute sélection de participants
- ☐ Cette réunion se déroule entre l'investigateur principal du centre, les intervenants de la recherche et les représentants du promoteur



- □ Lors de la visite de mise en place les points suivants seront présentés de façon détaillée:
 - Le protocole et produits à l'étude
 - Les critères d'éligibilité
 - La procédure détaillée de l'inclusion des participants dans la recherche
 - Les BPC
 - Les conditions d'information et d'obtention du consentement éclairé signé par le participant
 - La procédure de déclaration des EIG
 - La gestion des traitements de l'étude
 - La procédure de levée d'insu
 - Les cahiers d'observation annotés
 - Les visites et vérifications des données (visite de monitoring)
 - Les aspects logistiques spécifiques à la recherche



- ☐ La visite de mise en place ne pourra avoir lieu qu'après:
- l'obtention des **autorisations** administratives (CPP, Afssaps, CNOM)
- les signatures des **conventions** hospitalières et investigateurs



Autres démarches technico-réglementaires



Autres démarches technico-réglementaires

Avant le démarrage de l'étude, le promoteur...

- ☐ Obtient un **numéro d'enregistrement** (EudraCT ou ID-RCB)
- ☐ Souscrit une assurance
- ☐ Obtient l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'Afssaps
- ☐ Déclare le traitement informatique des données à recueillir
- ☐ Enregistre l'étude dans clinicaltrials.gov
- ☐ Enregistre l'étude dans **SIGREC**
- ☐ Enregistre l'étude dans le **répertoire public de l'Afssaps**
- ☐ Le cas échéant, enregistre l'étude dans le **fichier national** des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (VRB)



La réalisation de la recherche





- ☐ Pré-sélection: identification des critères d'éligibilité
 - dans le cas de patients, la sélection se fait par revue du dossier médical
 - dans le cas de volontaires sains le recrutement peut être réalisé par voie d'annonce
- ☐ Présentation de la recherche: un médecin investigateur présente la recherche (objectifs, méthodes, bénéfices et risques,...)
- ☐ Vérification des **critères d'éligibilité**: l'investigateur doit s'assurer que le participant répond à tous les critères d'éligibilité afin d'être inclus dans la recherche



- ☐ Information et consentement: il est de la responsabilité du médecin investigateur d'informer le participant à la fois oralement et par écrit avant son inclusion dans la recherche
- ☐ L'investigateur doit répondre aux interrogations du participant et lui laisser le temps nécessaire pour décider de sa participation
- Le participant doit donner son **consentement** écrit pour participer à une recherche. Le consentement est signé par le participant et l'investigateur. Un exemplaire doit être remis au participant et un autre est conservé dans le dossier médical
- ☐ Inclusion: le participant est inclus dans une recherche s'il répond aux critères d'éligibilité et après signature du consentement par les 2 parties



- Modalités pratiques de la randomisation: dans le cas d'une recherche randomisée, le traitement ou la période de traitement est attribué de manière aléatoire au participant par un système centralisé géré par le promoteur
- ☐ La procédure de randomisation (fax, internet...) est établie par le promoteur et indiquée lors de la mise en place de la recherche
- Modalités pratiques de l'insu (maintien et levée d'insu): procédure permettant d'éviter les biais de suivi et de mesure qui pourraient fausser les résultats
 - Dans une étude en double insu: ni le participant, ni l'investigateur ne connaissent le traitement attribué
 - Dans une étude en simple insu: seul le participant ne connaît pas le traitement qui lui est attribué

77



- ☐ La procédure de **levée d'insu** est centralisée. Elle est réalisée en cas d'extrême urgence quand la vie du participant est en jeu et permet de connaître la nature du traitement attribué. Selon les protocoles, cette procédure est réalisée par l'ouverture d'enveloppes scellées maintenues dans le classeur investigateur
- ☐ **Visites** (examen clinique, prélèvements,...) : les visites et leur contenu sont indiqués dans le protocole de la recherche. Ils doivent être réalisés afin d'éviter les déviations au protocole
- ☐ Fin de suivi : correspond à la fin des visites et la fin de la recherche pour le participant inclus



Le circuit des données



Le circuit des données

- □ Recueil des données dans le cahier d'observation : toutes les données individuelles du participant inclus dans une recherche sont rassemblées dans le cahier d'observation
- ☐ Ces cahiers sont complétés par l'investigateur ou l'ARC à partir des documents sources
- ☐ Ces données seront utilisées pour réaliser les analyses
- Monitoring du cahier d'observation → l'ARC (différent de celui qui a complété le cahier) est chargé de réaliser le contrôle qualité et vérifier que les cahiers d'observation sont complétés de manière exacte en les comparant avec les documents sources. Une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. L'investigateur doit corriger ces données en cas d'erreur (un trait sur la donnée incorrecte, date et paraphe)



Le circuit des données

- ☐ Codage des données: les données sont codées pour être analysées
- Saisie des données dans la base de données informatique : l'équipe du data management est chargée de coder les données et de les insérer dans la base de données informatique créée pour la recherche
- Contrôles informatiques → demandes de correction : en cas d'incohérence dans le remplissage des données, des corrections sont demandées au centre investigateur sous la forme de « queries » à compléter et renvoyer à l'équipe de data management
- Analyse statistique: l'analyse statistique est réalisée par le biostatisticien à la fin de la recherche ou au milieu de celle-ci en fonction du protocole
- ☐ Valorisation des résultats (rapport, publication)



Le circuit des EIG



Le circuit des EIG

- □ Recueil des EIG : l'investigateur a la responsabilité de recueillir tous les événements indésirables survenus au cours de la recherche
- Notification des EIG au promoteur : l'investigateur doit notifier les EIG, les faits nouveaux et les grossesses au promoteur sans délai à partir du moment où il en a pris connaissance
- Analyse des EIG: réalisée par l'unité de vigilance du promoteur qui évalue la sécurité des personnes se prêtant à la recherche
- Déclaration aux autorités compétentes: il est de la responsabilité du promoteur de déclarer les EIG attendus, inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche, les informations pertinentes sur ces EIG, pouvant affecter la sécurité des participants, à l'Afssaps, au CPP compétent et aux investigateurs concernés



Le circuit des EIG

- □ Retour d'information aux investigateurs: tous les EIG doivent être suivis jusqu'à complète résolution ou jusqu'à ce qu'aucun suivi ne soit plus nécessaire pour le promoteur. Un complément d'information sera demandé à l'investigateur en cas de manque
- □ Rapport Annuel de Sécurité : ce rapport est rédigé par l'unité de vigilance et est envoyé une fois par an à l'Afssaps et au CPP par le promoteur. Il s'agit d'une analyse globale de toute l'information de sécurité disponible concernant la recherche, le produit pendant la période concernée





- ☐ Fourniture : les UT et le matériel de la recherche sont fournis par le promoteur
- ☐ Conditionnement : à réception des UT, il est important de vérifier que le mode de conditionnement n'a pas été modifié lors du transport (emballage, température de stockage,...)
- ☐ Étiquetage: mentions réglementaires sur les UT utilisées dans le cadre des essais cliniques (instructions de dosage, n°lot et/ou n° randomisation pour une recherche en insu, date d'expiration,...)
- □ **Distribution**: la distribution des UT est réalisée en fonction du protocole, au début de la recherche et pour un nombre de participants prévu ou après chaque visite et en fonction des inclusions



- Réception: à réception des UT et du matériel, le centre doit vérifier que le matériel est arrivé en bon état et effectuer un inventaire. La confirmation du matériel doit être réalisée par accusé réception au promoteur
- Stockage (conditions, péremption, réapprovisionnement,...): les UT doivent êtres conservées selon les conditions de stockage et de conservations indiquées dans le protocole afin de garantir la stabilité du produit et la sécurité des participants inclus dans la recherche. Lorsque cela est précisé, le site doit être équipé d'un appareil de contrôle de la température et d'une alarme afin de s'assurer que ces conditions sont respectées
- □ Réapprovisionnement : les modalités de réapprovisionnement doivent être revues avec le promoteur lors de la visite de mise en place



- □ **Dispensation**: les UT sont dispensées au participant conformément au protocole. Dans une étude randomisée, le traitement attribué se fera en fonction du bras du participant selon les modalités de dispensation définies par le protocole
- □ Retour : les UT usagées/endommagées/arrivées à expiration ou non utilisées à la fin du suivi du participant peuvent êtres retournées, selon les procédures appliquées par le promoteur
- Logiciel de **gestion** des UT: des logiciels ou des tableaux de suivi des UT doivent êtres établis afin d'avoir une vision en temps réel du nombre d'UT présent dans le centre et pour la gestion des stocks (réceptionnées, dispensées, retournées par les participants, retournées au promoteur ou détruites, ayant atteint la date d'expiration)



Le circuit des échantillons



Le circuit des échantillons

- ☐ Collecte des échantillons : nécessite le consentement libre et signé du participant. Les échantillons sont collectés et transportés vers un laboratoire centralisé ou non, selon le protocole
- ☐ Constitution (transformation, mise dans contenants spécifiques, identification, congélation,...): fonction du type d'échantillon (sanguin, tissulaire...) et/ou du protocole
- ☐ Conservation : comme définie par le protocole et dépendant de l'échantillon et son utilisation



Le circuit des échantillons

- □ Devenir (destruction, utilisation ultérieure, transfert, cession,...): défini par le promoteur
- □ La conservation des échantillons dans une biothèque pour une utilisation ultérieure nécessite l'approbation écrite de la personne concernée au moment du prélèvement
- ☐ La biobanque doit être déclarée à l'Afssaps ou au CPP et à l'ARS par le promoteur (+ au Ministère de l'Enseignement et de la Recherche)



Le contrôle qualité d'une étude



Le contrôle de la qualité d'une étude

« Ensemble de techniques et d'activités à caractère opérationnel mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de la qualité pour vérifier que les exigences de la qualité applicables aux activités liées à la recherche sont satisfaites » (Bonnes Pratiques Cliniques)



Objectifs du contrôle qualité

- ☐ Surveiller le **bon déroulement** de la recherche
- ☐ Vérifier le respect des **droits** et de la **sécurité** des personnes se prêtant à la recherche
- □ Vérifier la qualité et l'authenticité des données
- ☐ Vérifier le **respect** du protocole et de la réglementation



Les ARCs : reponsables du contrôle qualité

- Mandatés par le promoteur
- □ Accès direct aux données individuelles des personnes se prêtant à la recherche
- Soumis au secret professionnel



Visite de contrôle qualité dans le service investigateur

Consentements : présents, conformes, rangés dans un lieu approprié fermant à clé pour tous les participants
Cahiers d'observation : vérification des données par rapport aux documents sources et des critères d'éligibilité
Documents sources : complets, maintenus à jour et conservés
Randomisation : respect de la procédure
El et ElG: reportés, notifiés et suivis
Classeur investigateur : complet et à jour
Documentation : arrêts prématurés, abandons, déviations,
Notes d'honoraires par visite ou par participant datées et signées par l'investigateur



Visite de contrôle qualité à la pharmacie

- □ Traitements de la recherche : vérification de la comptabilité des traitements, dates de péremption, conditions de stockage, réapprovisionnement si nécessaire, retour au promoteur et/ou mise en destruction
- ☐ Insu: respect de la procédure et de l'intégrité des enveloppes, documentation de toute demande de levée d'insu

Visite de contrôle qualité au laboratoire

☐ Echantillons biologiques : respect des procédures de collection, stockage et envoi, changement des normes,...



Pendant la visite, l'ARC :

- □ Identifie toutes les déviations au protocole, aux procédures, aux BPC et aux exigences réglementaires
- ☐ Fait corriger tout défaut de remplissage des consentements
- ☐ Fait reporter et notifier tout EIG non déclaré
- □ Discute et corrige toute discordance entre le dossier source et les données reportées dans les cahiers d'observation, complète les données manquantes
- ☐ Récupère l'exemplaire du consentement destiné au promoteur
- □ Récupère les fiches du cahier d'observation validées pour le data management



A la fin de la visite, l'ARC:

- S'entretient avec l'investigateur et/ou la personne du site investigateur autorisée sur le déroulement de la recherche (difficultés, déviations,..), propose des actions correctives et prend les mesures appropriées pour éviter que ces déviations ne se reproduisent
- ☐ Complète le registre des visites
- ☐ Convient d'un prochain rendez-vous
- Etablit un compte-rendu de visite de contrôle qualité



Outils de monitorage

- □ plan de monitorage : niveau de monitorage adapté en fonction du risque encouru par le participant, des aspects logistiques de la recherche et de l'impact des résultats de celle-ci
- ☐ fichier de coordination : suivi des dates des visites de contrôle qualité, suivi des inclusions par centre, suivi des EIG/traitements,...



Les modifications

substantielles



Les modifications substantielles

Modification substantielle

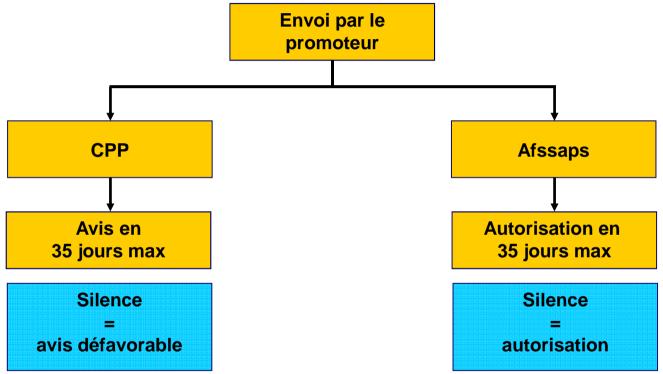
- Modification survenant après l'obtention des autorisations de démarrage de la recherche
- Ayant un impact significatif sur tout aspect de la recherche :
 - La protection des personnes
 - Les conditions de validité de la recherche
 - La qualité et la sécurité des médicaments

- ...

☐ Toute modification substantielle doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, l'avis favorable du CPP et/ou l'autorisation de l'Afssaps



Les modifications substantielles



- Communication de l'avis par le CPP à l'Afssaps
- Décision de l'Afssaps transmise par le promoteur au CPP



Les comités de suivi



Les comités de suivi

Conseil Scientifique

- ☐ Veiller au **bon déroulement** de la recherche tant sur le plan scientifique, qu'éthique et logistique
- ☐ Approuver la constitution et la composition du CIS
- ☐ Prendre toute **décision importante** concernant la bonne marche de la recherche et le respect du protocole
- □ Evaluer et surveiller la recherche pour s'assurer qu'elle se déroule conformément à la méthodologie décrite dans le protocole, dans le respect de la règlementation, de la sécurité des participants et des principes éthiques établis
- ☐ Prendre connaissance du rapport annuel de sécurité
- ☐ Assurer l'information de l'ensemble des investigateurs et autres participants de la recherche
- ☐ Veiller aux règles de communication et de publication des résultats



Les comités de suivi

Comité Indépendant de Surveillance

- ☐ Conseiller l'investigateur coordonnateur et le CS
- ☐ Donner un avis général sur la marche de la recherche
- ☐ Aider à prendre en cours de recherche des **décisions difficiles** pour lesquelles un jugement indépendant est souhaitable
- ☐ Il peut donner un **avis** dans les circonstances suivantes :
 - arrêt prématuré de la recherche
 - modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de la recherche, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles
 - analyse intermédiaire : interprétation des résultats de l'analyse, demande d'analyses ou de données complémentaires de la recherche



Les comités de suivi

Comité de Validation des Evénements (CVE)

■ **Etudier** et **qualifier** tout ou partie des évènements cliniques ou biologiques survenant dans une recherche et qui sont utiles pour l'analyse des critères de jugement de la recherche



Autres démarches technico-réglementaires



Autres démarches technico-réglementaires

En cours d'étude, le promoteur...

- ☐ Déclare la 1ère inclusion au CPP et à l'Afssaps
- ☐ Le cas échéant:
 - Met à jour des informations dans clinicaltrials.gov
 - Prolonge l'assurance

En cours d'étude, l'investigateur...

- ☐ Saisit les inclusions dans SIGREC
- ☐ Le cas échéant:
 - Inscrit les participants dans le **fichier national** des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (VRB)
 - Indemnise les participants



-5-La fin de la recherche



Clôture des centres investigateurs



La clôture de centres investigateurs

Visite de clôture dans le service investigateur

Après le gel de la base de données
Vérifier et mettre à jour le classeur investigateur
Récupérer les documents à archiver par le promoteur (registre visites, délégation des responsabilités,)
Récupérer les exemplaires de consentement destinés au promoteur
Récupérer le matériel/documents non utilisés ou organiser leur destruction
Préparer l'archivage de tous les documents
Evoquer les suites cliniques et scientifiques de la recherche (rapport final, publications, communications des résultats aux participants,)
Informer sur la rédaction du rapport final
Informer les autorités et la direction de l'hôpital de la fin de la recherche



La clôture de centres investigateurs

Visite de clôture à la pharmacie

- ☐ Faire l'inventaire des produits utilisés ou non ; organiser le retour ou la mise en destruction
- □ Récupérer la copie de la fiche de comptabilité, la liste de randomisation et les enveloppes de levée d'insu
- ☐ Informer sur l'archivage

Visite de clôture au laboratoire

- ☐ Vérifier que les échantillons ont été transmis au laboratoire pour analyse
- □ Vérifier la destruction des échantillons non conservés ou déclarer la collection
- ☐ Retourner ou mettre en destruction le matériel non utilisé
- ☐ Informer sur l'archivage



Les comptes-rendus

- ☐ ARC = liaison entre le promoteur et l'investigateur
- ☐ Les **comptes-rendus** sont établis par l'ARC à l'attention du promoteur après chaque visite
- ☐ Ils comportent:
 - la date et le lieu de recherches
 - le nom de l'ARC ayant fait la visite ainsi que celui de l'investigateur ou des autres personnes rencontrées ou contactées
 - un résumé des éléments de la recherche que l'ARC a contrôlés
 - un état des observations et **faits significatifs**, **déviations**, **conclusions**, **mesures prises** ou à prendre, actions recommandées à des fins de **conformité**
 - la liste des documents remis ou récupérés
- ☐ Ils sont transmis à l'investigateur et à l'investigateur coordonnateur de la recherche



Archivage des documents de l'étude



L'archivage de la recherche

L'archivage des documents essentiels de l'étude

- ☐ Par le promoteur et par l'investigateur
- ☐ Dans un endroit sécurisé, accès restreint
- Documents relatifs à l'étude conservés pendant une période de :
 - 10 ans : produits cosmétiques
 - 15 ans : médicaments, DM, DMIV, hors produits de santé
 - 30 ans : produits sanguins labiles, organes, tissus d'origine humaine ou animale, préparations de thérapie cellulaire
 - 40 ans : médicaments dérivés du sang
 - 30 ans : les consentements signés



Autres démarches technico-réglementaires



Autres démarches technico-réglementaires

A la fin de l'étude, le promoteur...

- ☐ Déclare la **fin de l'étude** au CPP et à l'Afssaps
- ☐ Résilie l'assurance

A la fin de l'étude, le promoteur et l'investigateur...

☐ Etablissent le **rapport final** de l'étude



Diffusion et valorisation des résultats de la recherche



Rapport final d'une recherche biomédicale

- Document écrit
- ☐ Rédigé par ou sous la responsabilité de l'investigateur
- ☐ Qui comporte :
 - Une description de la recherche suffisamment détaillée pour permettre de comprendre le déroulement et d'émettre un jugement objectif sur la qualité des données de la recherche
 - Les résultats définitifs (prenant en considération les données de toutes les personnes s'étant prêtées à la recherche) et une évaluation critique statistique et clinique
- ☐ Un résumé est transmis pour information à l'Afssaps (dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche)



Diffusion des résultats de la recherche

- ☐ La diffusion des résultats de la recherche se fait principalement par le biais de la publication :
 - permet d'accélérer les progrès de la science
 - contribue à la visibilité et à la notoriété des équipes
- ☐ La publication doit concerner tous les résultats
 - ne pas publier les résultats « négatifs » favorise des pratiques cliniques inadéquates, futiles ou parfois nuisibles ou conduit à des répétitions inutiles des recherches
- □ La publication s'envisage dès les données analysées et les résultats interprétés

121



Valorisation des résultats de la recherche

- Mettre en valeur les innovations au bénéfice des patients, du système de soins et de la population
- □ Protéger les résultats de la recherche (droit de la propriété intellectuelle : brevets d'invention, droits d'auteurs, bases de données...)
- ☐ Transférer les technologies et les savoir-faire vers l'industrie et le monde économique



Glossaire



- Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- ARC : Attaché de Recherche Clinique
- ARS : Agence Régionale de Santé
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- B/R : Balance bénéfice/risque
- CMG : Centre de Méthodologie et de Gestion des données
- CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- CIS : Comité Indépendant de Surveillance
- CS: Conseil Scientifique
- CVE : Comité de Validation des Evénements
- DM : Dispositif Médical
- DMIV : Dispositif Médical de diagnostic In Vitro



- EIG : Evénement Indésirable Grave
- ICH: International Conference on Harmonisation
- IVRS : Interactif Voice Response System
- IRC : Infirmière de Recherche Clinique
- IWRS : Interactif Web Response System
- SIGREC : Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques
- TEC: Technicien de Recherche Clinique
- UT : Unité de Traitement
- VRB : Volontaires Recherches Biomédicales