



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



ASPECTS LOGISTIQUES DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Elaboré par le groupe de travail « Formation » du GIRCI SOHO



Introduction : Objectifs de ce support de formation

Ce support peut servir d'autoformation aux aspects logistiques et démarches relatives aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH), nouvelle terminologie relative à la **loi Jardé*** (applicable au 18 novembre 2016)

Texte de référence concernant la **Loi Jardé consultable sur :*

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=B5163FC376F807408BAE084EE043D88B.tpdila10v_3?idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170419 ou se référer au support d'autoformation du GIRCI sur la « Réglementation de la Recherche Clinique en France » ou Articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

- Il peut aussi être utilisé pour une **présentation en face à face**
- Il a pour **objectif de faciliter la compréhension des éléments logistiques** d'une recherche associant les grands principes des Bonnes Pratiques Cliniques
- Vulgarisé, il s'adresse à tout public averti ayant une formation de base scientifique ou médicale, et il devra être complété pour tout approfondissement
- Il n'est pas validant en tant que formation aux BPC



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Glossaire

Glossaire

- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et 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
- CNRIPH : Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- CIS : Comité Indépendant de Surveillance
- CRF : Case Report Form (= cahier d'observation patient)

Glossaire

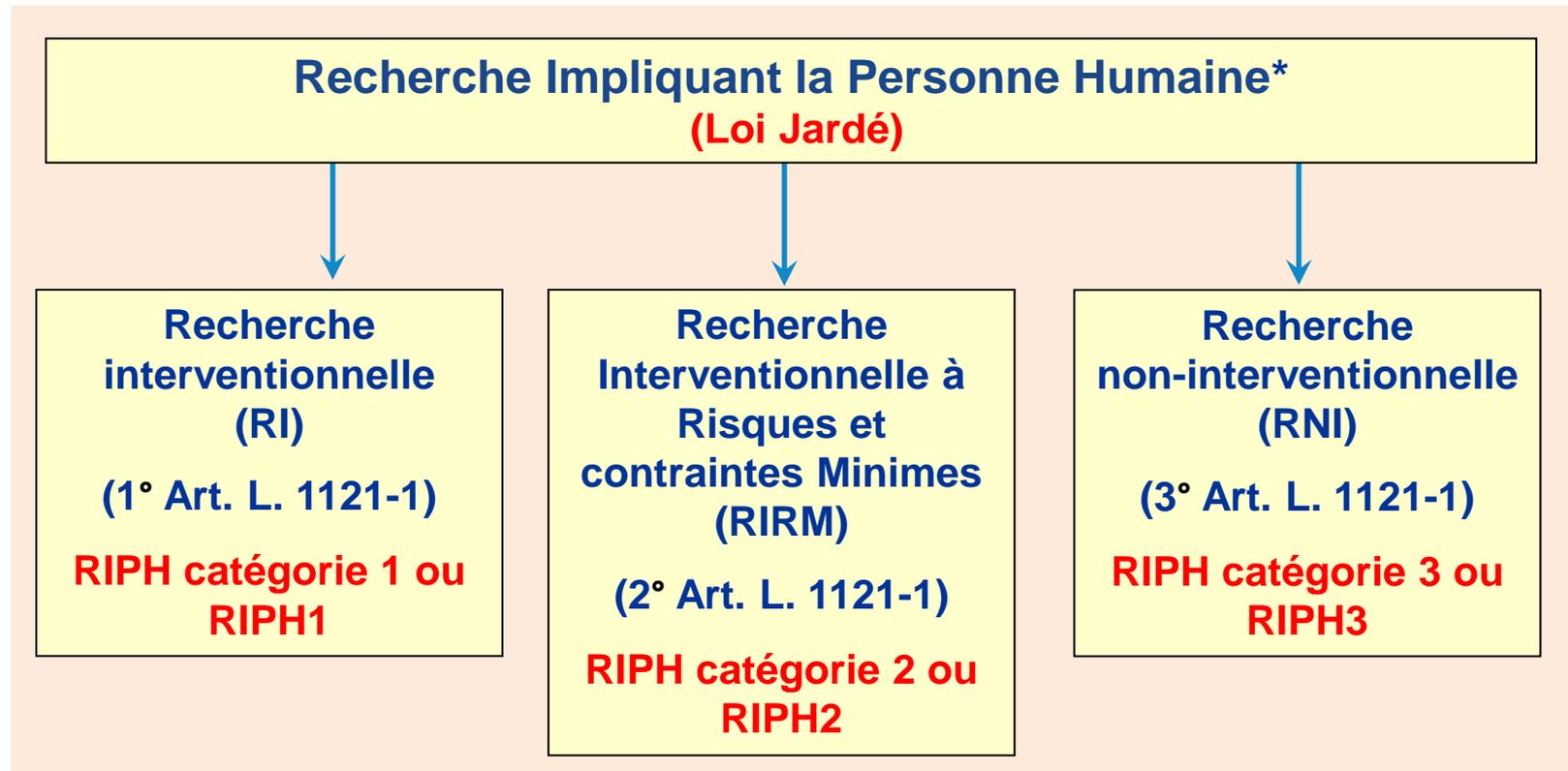
- CRO : Clinical Research Organisation
- CS : Conseil Scientifique
- CVE : Comité de Validation des Evénements
- DdC : Demandes de Clarification
- DM : Dispositif Médical
- DMIV : Dispositif Médical de diagnostic In Vitro
- EvIG : Evénement Indésirable Grave
- EIG : Effet Indésirable Grave
- EudraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
- ICH : International Conference on Harmonisation
- ID-RCB : numéro d'identification national pour les recherches hors médicament
- IVRS : Interactif Voice Response System
- IRC : Infirmière de Recherche Clinique
- IWRS : Interactive Web Response System

Glossaire

- KoL : Key opinion Leader (investigateur, principal leader d'opinion)
- RI : Recherches Interventionnelles
- RIRM : Recherches Interventionnelles à Risques et contraintes Minimales
- RNI : Recherches Non Interventionnelles
- 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



Rappel sur les 3 catégories de recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)



**Se référer au diaporama d'auto-formation « Réglementation en recherche clinique – Loi Jardé »*



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**



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



-1-

Les acteurs de la recherche clinique





GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Rôle et responsabilités du promoteur

Rôle et responsabilités du promoteur

Définition :

«Personne physique ou morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu » (art. L.1121-1 du Code de la Santé Publique)

Le **promoteur** ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche impliquant la personne humaine, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de **promoteur** et assumera les obligations correspondantes.

2 types de promoteurs :

- Industriel : laboratoire pharmaceutique ou CRO le représentant
- Institutionnel/académique: CHU, INSERM, ANRS, etc.



Rôle et responsabilités du promoteur

Le promoteur doit :

- S'assurer du **financement** de la recherche
- Effectuer les **démarches technico-réglementaires** nécessaires (enregistrement de l'étude sur clinicaltrials.gov, CPP, ANSM,.....)
- Souscrire une **assurance** le cas échéant
- 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 la recherche avant sa mise en œuvre
- S'assurer de la sécurité des personnes participant à la recherche
- Notifier les EIG et les EvIG aux autorités compétentes

Rôle et responsabilités du promoteur

- ❑ Établir les **conventions financières** avec les centres associés et/ou les partenaires financiers, incluant le cas échéant des contreparties financières (anciens « honoraires investigateur»)

- ❑ Dans le cas de la **recherche à finalité commerciale** (RIPH1 ou 2) réalisée dans un établissement de santé public ou privé, ou maisons ou centres de santé, le promoteur doit obligatoirement établir une convention sur le modèle «convention unique » conclue entre promoteur, représentant légal de la structure et le cas échéant, représentant d'une structure destinataire des contreparties :
 - Principe de prise en charge des frais supplémentaires par le promoteur
 - Convention type obligatoire (arrêté) : Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique

Rôle et responsabilités du promoteur

- ❑ Garantir la **qualité de la recherche** : ouverture des centres, monitoring, clôture des centres, rythme d'inclusion, comité de surveillance, 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

- Demander une autorisation au CPP (et/ou ANSM selon les catégories de recherche) en cas de modifications substantielles du protocole
- Etre l'interlocuteur du CPP et de l'Autorité Compétente
- Mettre à disposition les produits** et veiller à ce que les produits soient utilisés conformément au protocole approuvé
- Evaluer en continu la **sécurité des participants** à la recherche (bénéfice/risque)
- Déclarer le début et la fin de la recherche au CPP et à l'Autorité Compétente
- Fournir un résumé du rapport final au CPP et à l'Autorité Compétente
- Conserver les documents essentiels de la recherche conformément aux délais réglementaires
- Etablir des conventions inter-hospitalières avec les centres associés



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Rôle et responsabilités de l'investigateur



Rôle et responsabilités de l'investigateur

Définitions :

- **Investigateur** : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu de recherche (centre investigateur ou site investigateur). Selon les catégories de recherche, cette personne peut être un médecin ou une personne qualifiée.
- **Investigateur principal** : si, sur un lieu (*étude monocentrique*), la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal => responsable d'un centre investigateur, il inclut et suit les participants dans la recherche.
- **Investigateur coordonnateur** : lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France (*étude multicentrique*), il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur => pour des recherches multicentriques, il s'agit du médecin/personne qualifiée qui dirige et surveille la recherche, et coordonne les autres investigateurs.



Rôle et responsabilités de l'investigateur

- **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 (ex. TEC, infirmières, technicien de laboratoire...)
- L'investigateur veille à ce que les collaborateurs à qui il délègue des fonctions dans le cadre de la recherche **aient la compétence appropriée** pour ces fonctions (BPC 4.2.3)



Rôle et responsabilités de l'investigateur

- **Compétences et obligations de l'investigateur** (coordonnateur et principal) :
 - Qualification : **médecin expérimenté**, inscrit à l'Ordre des Médecins ou **personne qualifiée** pour les RIPH2 qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, et pour les RIPH3

(NB : c'est le CPP qui s'assure de l'adéquation entre la qualification du/des investigateur(s) et les caractéristiques de la recherche)

 - Le CV de l'investigateur, daté et signé, doit être obligatoirement obtenu pour envoi au CPP
 - 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



Rôle et responsabilités de l'investigateur

□ Responsabilités de l'investigateur coordonnateur :

- Participer à la rédaction du protocole

Promoteur institutionnel

- C'est l'investigateur qui a l'idée de recherche
- L'investigateur recherche des financements (appels à projets,...)
- L'investigateur rédige le protocole et les documents de la recherche

Promoteur industriel

- C'est le promoteur qui a l'idée de la recherche, qui apporte le financement et sollicite un Key-opinion Leader (KoL)
- L'investigateur coordonnateur peut aider à la rédaction de documents avec l'équipe projet du promoteur

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

Promoteur institutionnel

- L'investigateur contacte les équipes associées, explique le protocole et organise le circuit patient
- L'investigateur stimule les inclusions
- L'investigateur valide les documents de l'étude et rédige les amendements

Promoteur industriel

- Le promoteur est le référent médical dans la pathologie
- Le promoteur anime les réunions de démarrage
- Le promoteur répond aux questions techniques et scientifiques
- Le promoteur relit les amendements



Rôle et responsabilités de l'investigateur dans le cadre d'un essai institutionnel

- 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 Conseil Scientifique ou du Comité Indépendant de Surveillance en cas de risque accru identifié pour le patient
 - Participer à la rédaction du **plan d'analyse et des documents de la recherche** (protocole, consentement, cahier d'observation,....)
 - **Interpréter les résultats** de la recherche avec le rapport d'analyse intermédiaire ou final du centre de méthodologie et de gestion des données
 - 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 sur demande)
 - **Publier** les résultats de la recherche

* *Evénements Indésirables*



Rôle et responsabilités de l'investigateur

- Responsabilités de **l'investigateur principal** du site :
 - Prendre connaissance du **protocole** et des textes de référence (notamment BPC)
 - S'assurer que son centre dispose des **conditions requises** = personnel formé et disponible, matériels et techniques adaptés et compatibles avec les impératifs de sécurité, volume d'activité de recherche (file actives de patients)
 - Donner son **accord écrit** de participation à la recherche et fournir son **CV daté et signé**
 - Assister à la visite de **présélection** du centre, à la réunion investigateur, à la **visite de mise en place** de la recherche
 - Informer les participants et obtenir leur **consentement écrit ou oral ou leur non-opposition** selon les catégories de RIPH



Rôle et responsabilités de l'investigateur

- **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 l'ARC moniteur mandaté par le promoteur,
 - Responsable du recueil des données médicales et des demandes de clarifications (DdC),
 - Disponibilité pour les monitoring, les audits et les inspections
 - **Notifier** immédiatement au promoteur les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche impliquant la personne humaine
 - **Archiver** les documents essentiels de la recherche après gel de base et clôture du centre



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Rôle et responsabilités du pharmacien

Rôle et responsabilités du pharmacien

NB : Les rôles et responsabilités varient selon que le pharmacien agit dans le cadre du centre coordonnateur ou du centre investigateur. Voir diaporamas spécifiques GIRCI.

Il participe aux différentes étapes du circuit pharmaceutique des produits de santé faisant l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine :

Avant le démarrage de la recherche clinique

- Participation à la visite de mise en place
- Evaluation des coûts pharmaceutiques
- Rédaction et/ou validation de procédures spécifiques
- Collaboration avec les investigateurs et les TECs

Réception des produits de l'essai clinique

- Vérification qualitative et quantitative
- Confirmation de la réception

Rôle et responsabilités du pharmacien

Suivi de la conformité du stock

- Contrôle des températures et des conditions de conservation
- Suivi des péremptions

Dispensation

- Analyse et validation de la prescription
- Conseil pharmaceutique le cas échéant

Gestion des réapprovisionnements

Disponibilité pour les visites de monitoring des ARCs mandatés par le promoteur

Rôle et responsabilités du pharmacien

☐ Gestion des retours

- Comptabilité des traitements pour contrôle de l'observance du patient

☐ 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 aux produits et aux personnes

Rôle et responsabilités du pharmacien

Participer à la démarche qualité du circuit pharmacie

- Piloter activement le processus de la démarche qualité (élaboration des procédures qualité en lien avec les pôles transversaux,...)
- Participer à la gestion réglementaire et aux audits



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Les participants à la recherche



Les participants à la recherche

- Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans le recueil de son **consentement écrit, libre et éclairé (RIPH1) / exprès écrit ou oral (RIPH2) / non-opposition (RIPH3)** après que lui ait été délivrée l'information.
- Pour les RI, en cas d'impossibilité de recueil (situations d'urgence), le consentement sera demandé à un membre de la famille ou à une personne de confiance, jusqu'à ce que le participant soit en état de le donner lui-même (consentement de poursuite)
- L'obtention du consentement oral ou de la non-opposition est à documenter dans le dossier médical par l'investigateur



Les participants à la recherche

- ❑ La personne dont la participation est sollicitée ou, le cas échéant, les personnes, organes ou autorités chargés de l'assister, de la représenter ou d'autoriser la recherche sont informés de son droit de refuser de participer à la recherche ou de retirer son consentement ou, le cas échéant, son autorisation à tout moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.
- ❑ 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

Les participants à la recherche

Le participant, s'il accepte de participer à la recherche, doit réaliser l'ensemble des visites et des actes 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

Les participants à la recherche

- Pour les RIPH1, un **fichier national VRB** (*Volontaires Recherches Biomédicales*) géré par le Ministère de la Santé, recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique :
Ce fichier est alimenté **par les investigateurs** (connexion par code confidentiel).



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

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 impliquant la personne humaine. Leur rôle est accru dans la loi Jardé.
- ❑ La Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (Loi Jardé) met en place une **commission nationale des recherches impliquant la personne humaine** (CNRIPH): elle coordonne, harmonise et évalue les pratiques des CPP
- ❑ L'article L.1123-6 du code de la santé publique précise ainsi qu'avant de réaliser une recherche impliquant la personne humaine, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un **CPP désigné de manière aléatoire par la CNRIPH**

Rôle et responsabilités du CPP

❑ Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;

Rôle et responsabilités du CPP

❑ Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- les modalités de recrutement des participants ;
- la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine ;
- la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la nécessité du recours à la collecte et au traitement de données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Rôle et responsabilités de l'ANSM

Rôle et responsabilités de l'ANSM

Depuis le 1^{er} mai 2012 : Afssaps remplacée par **ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) dans le cadre du renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé:

- Autorité de police compétente pour l'ensemble de la chaîne médico-technique des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme
- Evaluation bénéfiques/risques et capacité d'alerte rapide
- Expertise scientifique indépendante
- Prise en compte systématique du principe de précaution

Les 4 principes d'organisation de l'ANSM :

Evaluation

Contrôle

Inspection

Information



Rôle et responsabilités du CPP et de l'ANSM

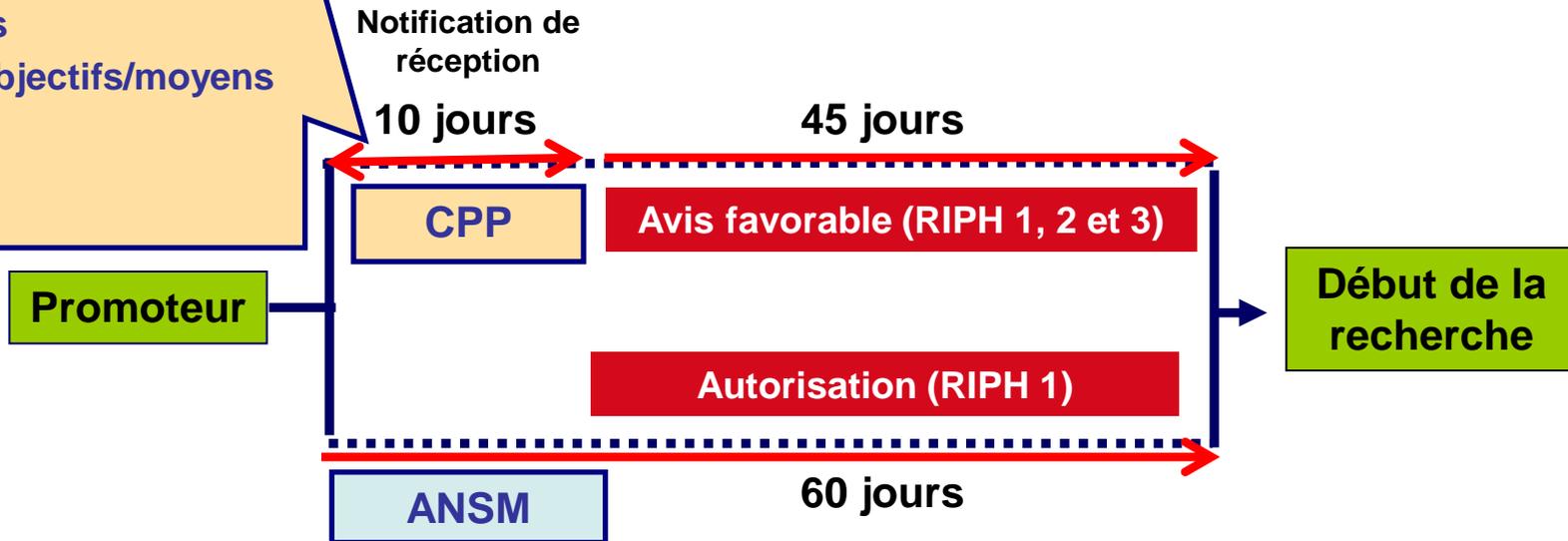
La recherche ne peut débuter qu'après:

- Avis favorable du CPP et autorisation de l'ANSM pour les RIPH1
- Avis favorable du CPP et information de l'ANSM pour les RIPH2 et 3



Rôle et responsabilités du CPP et de l'ANSM

- Pertinence de la recherche
- Méthodologie de la recherche
- Nécessité du recours à la collecte et au traitement des données
- Pertinence des données par rapport à l'objectif de la recherche
- Information délivrée aux participants
- Qualification des investigateurs
- Adéquation objectifs/moyens mis en œuvre
- ...



Promoteur

Notification de réception

10 jours

CPP

45 jours

Avis favorable (RIPH 1, 2 et 3)

Autorisation (RIPH 1)

Début de la recherche

ANSM

60 jours

Contrôle :

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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

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



Rôle et responsabilités du Centre de Méthodologie et de Gestion des données (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, à la mise en place et au suivi des études ainsi qu'à la logistique et l'organisation matérielle nécessaire
- Il veille au ratio bénéfices/risques initialement défini
- Il apporte l'information nécessaire au bon déroulement des Conseils Scientifiques et des Comités indépendants de Surveillance
- 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

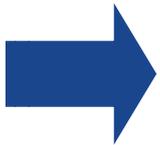
« **Aspects méthodologiques de la recherche clinique** »
élaboré par le groupe « Formation » du GIRCI SOHO

Version xx du 00/00/00

Rédaction des documents de la recherche

En fonction du cadre réglementaire et à partir des modèles-type fournis par le GIRCI SOHO :

- Protocole-type** pour les recherches interventionnelles (RIPH1 et 2) et non interventionnelles (RIPH3), **protocole-type** pour les études qualitatives
- Note d'information et formulaire de consentement-type** pour les RIPH1 et 2 et **formulaire de non-opposition** pour les RIPH3
- Cahier d'observation (papier ou électronique)**
- 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,...



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

-3-

La mise en place de la recherche



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

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

Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

- 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 de la recherche



Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

❑ 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 participants potentiellement incluables, l'investigateur procédera à une interrogation de ses bases de données, des dossiers de consultation, de la file active de patients,... ceci en fonction des critères d'éligibilité de la recherche



Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

La faisabilité opérationnelle :

- Vérification et établissement des besoins logistiques et techniques du site : équipements, plateaux techniques, matériel nécessaire pour examens complémentaires spécifiques,...
- Expérience du centre en recherche clinique
- Circuit patient
- Circuit des produits à l'étude et des échantillons biologiques
- Etudes concurrentes en cours ou programmées
- L'organisation des moyens humains
- Disponibilité de l'investigateur pour le contrôle qualité de la recherche



Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

☐ 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 Bonnes Pratiques Cliniques
- Il devra aussi s'assurer de la coordination entre les services en cas de prise en charge pluridisciplinaire



Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

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.



Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

❑ Les études concurrentes en cours ou programmées

- Il sera vérifié si des études concurrentes sont en cours ou programmées dans le centre



Visite de faisabilité et sélection des centres investigateurs

☐ Les 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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Sélection des centres

Accord de participation

- Le promoteur de la recherche informera **par écrit** les centres qui auront été sélectionnés.



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Recrutement de personnel



Recrutement de personnel

- ❑ Le recrutement éventuel de personnel dans le/les centre(s) sera à prévoir, il devra être en adéquation avec:
 - l'évaluation des **besoins** sur l'étude d'une part
 - le **budget** prévisionnel d'autre part

Le centre coordonnateur prévoit un budget pour le recrutement de personnel dans les centres si nécessaire. Ce budget est souvent versé au prorata des inclusions a posteriori.



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Signature des conventions

Signature des conventions

□ Définition

- 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

Signature des conventions

On distingue :

- ❑ **Dans le cas des recherches à finalité commerciale (RIPH1 et 2)** réalisées dans un établissement de santé public ou privé ou maisons ou centres de santé :

La convention hospitalière unique qui est un modèle obligatoire précise le principe de prise en charge des frais supplémentaires par le Promoteur

Cette prise en charge fait l'objet d'une convention conclue entre Promoteur, représentant légal de la structure et le cas échéant, représentant d'une structure tierce destinataire des contreparties

Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033394466>

Signature des conventions

- ❑ Dans le cas des recherches à promotion institutionnelle ou académique, il s'agit d'une convention hospitalière classique :

Elle détaille les conditions de participation du centre et des aspects juridiques (propriété intellectuelle, etc...)

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, et leur répartition par postes de dépenses (examens complémentaires réalisés spécifiquement pour la recherche, recrutement de personnel de recherche,...).



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Conception des outils pratiques

Conception des outils pratiques

- ❑ Les outils pratiques de la recherche sont conçus à partir des procédures spécifiques du promoteur et adaptés selon le protocole :
trames types, ordonnances patients, triptyques résumant les critères d'inclusion/ non inclusion et le tableau récapitulant le déroulement de la recherche , check-list avec l'ensemble des démarches à effectuer par visite...
- ❑ Ces outils pratiques sont très importants car ils facilitent la logistique de la recherche et permettent à l'investigateur de n'oublier aucune procédure (cas de protocoles complexes avec nombreuses visites et nombreux examens complémentaires)



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Conception de la base de données de l'étude

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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Création d'un site Internet dédié



Création d'un site Internet

- ❑ Un site Internet est parfois créé pour permettre la randomisation des participants (le cas échéant), le recueil en temps réel des données de la recherche (cahier d'observation électronique), le monitoring 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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Préparation de la liste de randomisation



Préparation de la liste de randomisation

- ❑ Un essai contrôlé randomisé est un essai dans lequel les patients sont répartis entre le groupe contrôle et le groupe expérimental de manière aléatoire.

- ❑ Une randomisation adéquate repose sur :
 - l'élaboration d'une **séquence d'allocation aléatoire des participants dans les groupes d'intervention**
 - le hasard : utilisation de listes de nombres au hasard, exécution par ordinateur d'une fonction pseudo-aléatoire,...



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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Ouverture des centres

Ouverture des centres

- ❑ 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

Ouverture des centres

- ❑ 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 / non-opposition par le participant
 - La procédure de déclaration des EvIG
 - La gestion des traitements de l'étude
 - La procédure de levée d'insu
 - Les cahiers d'observation annotés
 - Les visites et vérification des données (visite de monitoring)
 - Les aspects logistiques spécifiques à la recherche

Ouverture des centres

- ❑ Vérification du matériel reçu sur site
- ❑ Remise du matériel : classeur investigateur, pochette patients (consentement, fiche visites, ordonnances, manuel opératoire...)
- ❑ La visite de mise en place ne pourra avoir lieu qu'après:
 - l'obtention des **autorisations** administratives (CPP, ANSM le cas échéant)
 - les signatures des **conventions** dans le cas d'une recherche multicentrique



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Autres démarches technico-réglementaires



Autres démarches technico-réglementaires

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

- Obtient un **numéro d'enregistrement** : EudraCT (recherche sur des médicaments) ou ID-RCB (autres types de recherche)
- Souscrit une **assurance** (RIPH1 et 2)
- Obtient l'**avis favorable** du CPP +/- l'**autorisation** de l'ANSM
- Déclare le **traitement informatique** des données à recueillir
- Enregistre l'étude dans **clinicaltrials.gov**
- Enregistre l'étude dans **SIGREC**
- Enregistre l'étude et ses résultats dans un répertoire d'accès public
- Le cas échéant, enregistre l'étude dans le **fichier national** des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne humaine (fichier VRB)



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



-4-

La réalisation de la recherche





GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Le circuit des participants



Le circuit des participants

Le GIRCI a produit un livret sur la gestion du circuit patient dans la recherche clinique, accessible via le lien :

<http://www.girci-soom.fr/sites/default/files/Productions/Guides/Gestion%20du%20circuit%20patient.pdf>

1. **La pré-sélection ou la sélection des participants** selon les critères d'éligibilité :
 - la sélection se fait par revue du dossier médical des patients, ou bien en face du patient lors d'une consultation par exemple
 - dans le cas de volontaires sains, le recrutement peut être réalisé par voie d'annonce (journaux, internet,...)
2. **La présentation** de la recherche : un médecin investigateur présente la recherche au participant en face à face (objectifs, méthodes, bénéfices et risques,...)
3. **La 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

Le circuit des participants

4. Information du participant : 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 ou non à la recherche.

5. Consentement/non opposition : selon la catégorie de recherche, le participant doit donner son consentement « écrit » (RIPH1), ou « écrit ou oral » (RIPH cat.2), 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. Pour les RIPH cat.3, la non-opposition du participant doit être obtenue et documentée dans le dossier médical.

6. Inclusion : le participant est inclus dans une recherche s'il répond aux critères d'éligibilité et après signature du consentement / accord de non-opposition par les 2 parties.

Le circuit des participants

- 7. Attribution du traitement ou de toute procédure à suivre dans le cadre de l'étude**
- 8. 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
- 9. Fin de suivi** : correspond à la fin des visites et la fin de la recherche pour le participant inclus

Le circuit des participants

Quelques notions relatives aux schémas d'étude :

- **Randomisation :**

- il s'agit d'un tirage au sort entre plusieurs traitements/ pratiques/ interventions,... pratiqué dans certains types de recherche via un système centralisé géré par le promoteur.

- la procédure de randomisation (fax, internet...) est établie par le promoteur et indiquée à l'investigateur lors de la mise en place de la recherche

Le circuit des participants

- **L'insu :**

- Dans une étude en **double insu** : ni le participant, ni l'investigateur ne connaissent le traitement (ou autre) attribué
- Dans une étude en **simple insu** : seul le participant ne connaît pas le traitement (ou autre) qui lui est attribué

L'insu peut être levé en cas d'extrême urgence quand la vie du participant est en jeu, et cela 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, ou par serveur téléphonique, internet,...



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Le circuit des données



Le circuit des données

- **Recueil des données de l'étude** dans le cahier d'observation (CRF): 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 TEC « soutien à l'investigation », à partir des documents sources (= dossiers médicaux)
- Ces données, anonymes, seront utilisées pour réaliser les analyses
- Les données du CRF doivent être en conformité avec celles du dossier médical
- **Monitoring du cahier d'observation** : l'ARC mandaté par le promoteur (toujours différent du TEC « soutien à l'investigation » 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 (dossiers médicaux). 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 doivent être codées pour pouvoir être analysées
- **Saisie** des données dans la base de données informatique créée pour la recherche par l'équipe du data management
- **Contrôles informatiques** : 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 : c'est la finalité de la recherche. Le rapport de fin d'essai donne lieu à des publications



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Le circuit des ELG

Le circuit des EIG

Le GIRCI a produit un diaporama sur la vigilance des essais cliniques.

- **Recueil** des EvIG : l'investigateur a la responsabilité de recueillir tous les événements indésirables survenus au cours de la recherche
- **Notification** des EvIG 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 EvIG: 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'ANSM, au CPP compétent et aux investigateurs concernés

Le circuit des ElG

- **Retour d'information aux investigateurs** : tous les ElvG 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 si besoin
- **Rapport Annuel de Sécurité** : ce rapport est rédigé par l'unité de vigilance et est envoyé une fois par an à l'ANSM et au CPP par le promoteur, concernant les **recherches interventionnelles** uniquement. Il s'agit d'une analyse globale de toute l'information de sécurité disponible concernant la recherche pendant la période concernée.



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Le circuit des médicaments



Le circuit des médicaments

- **Fourniture** : les UT et le matériel de la recherche sont fournis par le promoteur à la pharmacie du centre (où à l'investigateur s'il est en cabinet libéral)
- **Réception** : à réception des UT et du matériel, le centre doit vérifier que le matériel est arrivé en bon état (emballage, température de stockage,...) et effectuer un inventaire. La confirmation du matériel doit être réalisée par accusé réception au promoteur
- **Stockage** (conditions, péremption, réapprovisionnement,...) : les UT doivent être conservés 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

Le circuit des médicaments

- **Étiquetage** : les mentions réglementaires doivent être indiquées 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 par le promoteur dans les centres 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
- **Réapprovisionnement** : les modalités de réapprovisionnement doivent être revues avec le promoteur lors de la visite de mise en place

Le circuit des médicaments

- **Dispensation au participant** : les Unités de Traitements (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 / Destruction** : les UT usagées/endommagées/arrivées à expiration ou non utilisées à la fin du suivi du participant peuvent être retournées, selon les procédures appliquées par le promoteur, ou détruites après accord du promoteur
- **Logiciel de gestion** des UT: des logiciels ou des tableaux de suivi des UT doivent être 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)



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Le circuit des échantillons biologiques





Les activités de conservation des éléments du corps humain

Certaines études nécessitent de **collecter des échantillons biologiques** (ex: sang, tissus,...) issus des participants

- **Collecte des échantillons biologiques** : nécessite le consentement libre et signé du participant. Les échantillons sont collectés et transportés vers un laboratoire centralisé ou non, selon le protocole
- **Constitution d'une collection** (transformation, mise dans contenants spécifiques, identification, congélation,...) : fonction du type d'échantillon (sanguin, tissulaire...) et/ou du protocole



Les activités de conservation des éléments du corps humain

- **La conservation** des échantillons dans une biothèque pour une utilisation ultérieure (=collection d'échantillons biologiques* ou CEB) nécessite l'approbation écrite de la personne concernée au moment du prélèvement. Elle est définie par le protocole et dépend de l'échantillon et son utilisation

**Collection d'échantillons biologiques : réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements.»(article L1243-3 CSP)*

- **Le devenir des échantillons** (destruction, utilisation ultérieure, transfert, cession,...) est défini par le promoteur en début d'étude
- C'est le **CPP** qui émet un avis sur la CEB lors de l'examen de la demande d'avis initial du projet quelque soit la catégorie de recherche



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Le contrôle qualité d'une étude

Le contrôle qualité d'une étude

Définition :

« 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)

Le contrôle qualité d'une étude

Objectifs du contrôle qualité

- Surveiller le **bon déroulement** de la recherche en respectant les BPC et la réglementation.
- Vérifier le respect des **droits** et de la **sécurité** des personnes se prêtant à la recherche
- Vérifier la **qualité et l'authenticité des données** par rapport aux données sources (dossier médical)
- Vérifier le **respect du protocole et des amendements**

Le contrôle qualité d'une étude

Les ARCs promoteur : responsables du contrôle qualité

- Mandatés par le **promoteur**, ils font le lien entre le promoteur et l'investigateur
- Ils ont un **accès direct** aux données individuelles des personnes se prêtant à la recherche (dossiers médicaux)
- Ils sont soumis au **secret professionnel**
- Ce sont les garants du bon déroulement de l'étude dans le/les centre(s)

Le contrôle qualité d'une étude

Déroulement d'une visite de contrôle qualité dans le service investigateur

- Vérification des consentements** : présents, conformes, rangés dans un lieu approprié fermant à clé pour tous les participants
- Revue des **cahiers d'observation** : vérification des données par rapport aux documents sources et des critères d'éligibilité
- Revue des **documents sources** (dossiers médicaux, radios, examens divers,...) : complets, maintenus à jour et conservés
- Randomisation** : vérification du respect de la procédure
- EI et EIG** : ils doivent être reportés, notifiés et suivis
- Classeur investigateur** : il doit être complet et à jour
- Documentation** : les arrêts prématurés, abandons, déviations,...doivent bien être documentés sur les dossiers sources (en dehors du cahier d'observation)

Le contrôle qualité d'une étude

Déroulement d'une 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** : vérification du respect de la procédure et de l'intégrité des enveloppes, de la documentation de toute demande de levée d'insu

Visite de contrôle qualité au laboratoire

- Echantillons biologiques** : vérification du respect des procédures de collection, stockage et envoi, changement des normes,...

Le contrôle qualité d'une étude

En résumé, 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 fait corriger toute discordance entre le dossier source et les données reportées dans les cahiers d'observation, fait compléter les données manquantes
- Récupère l'exemplaire du consentement destiné au promoteur
- Récupère les fiches du cahier d'observation validées pour le data management

Le contrôle qualité d'une étude

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 et le diffuse à tous les intervenants de la recherche
- Envoie une lettre de suivi au centre

Le contrôle qualité d'une étude

Outils de monitoring pour l'ARC promoteur :

- Plan de monitoring** : un niveau de monitoring (rythme, contenu des visites de monitoring réalisées par l'ARC promoteur) est défini en fonction du risque encouru par le participant, des aspects logistiques de la recherche et de l'impact des résultats de celle-ci. Il est rédigé par le promoteur en amont du déroulé de la recherche.
- Fichier de coordination** : suivi des dates des visites de contrôle qualité, suivi des inclusions par centre, suivi des EIG/traitements,...

Les comptes-rendus de monitoring

- Les **comptes-rendus** sont établis par l'ARC à l'attention du promoteur après chaque visite
- Ils comportent :
 - la date et le lieu de la recherche
 - 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 contrôlé
 - 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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Les modifications substantielles du protocole



Les modifications substantielles du protocole

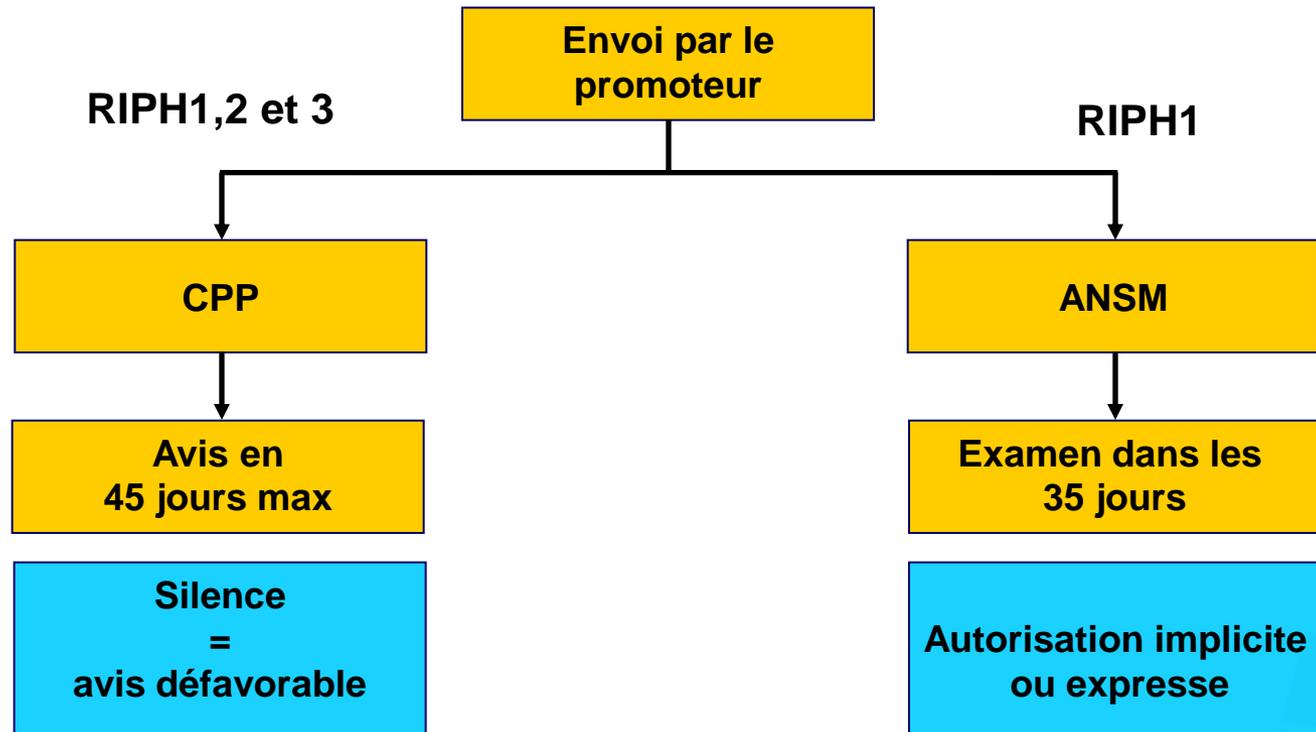
Modification substantielle

- 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
 - Modalités de conduite de la recherche

Les modifications substantielles

- ❑ **RIPH1** : nécessite l'avis favorable du CPP et autorisation de l'ANSM
- ❑ **RIPH2 et 3** : nécessitent l'avis favorable du CPP
- ❑ Si la modification substantielle engendre un doute sur la requalification de la recherche, le CPP pourra demander l'avis de l'ANSM
- ❑ En cas d'avis défavorable du CPP, le Promoteur peut demander au ministre chargé de la santé de soumettre la demande d'avis à un second CPP
- ❑ Si l'avis du comité est défavorable, le promoteur ne peut pas mettre en œuvre la modification de la recherche.

Les modifications substantielles





GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Les comités de suivi

Les comités de suivi

Conseil Scientifique (CS)

- Il veille au **bon déroulement** de la recherche tant sur le plan scientifique, qu'éthique et logistique
- **Il approuve** la constitution et la composition du Comité Indépendant de Surveillance (**CIS**)
- Il prend toute **décision importante** concernant la bonne marche de la recherche et le respect du protocole
- **Il évalue et surveille** la recherche pour s'assurer qu'elle se déroule conformément à la méthodologie décrite dans le protocole, dans le respect de la réglementation, de la sécurité des participants et des principes éthiques établis
- Il prend connaissance du **rapport annuel de sécurité**
- Il assure **l'information** de l'ensemble des investigateurs et autres participants de la recherche
- Il veille aux règles de **communication** et de **publication** des résultats

Les comités de suivi

Comité Indépendant de Surveillance (non obligatoire)

- Il **conseille** l'investigateur coordonnateur et le Conseil scientifique
- Il donne un **avis général** sur la marche de la recherche
- Il aide 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 Événements (CVE)

- Il **étudie** et **qualifie** tout ou partie des événements cliniques ou biologiques survenant dans une recherche et qui sont utiles pour l'analyse des critères de jugement de la recherche



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Autres démarches technico-réglementaires en cours d'essai



Autres démarches technico-réglementaires

En cours d'étude, le promoteur...

- Déclare la **1^{ère} inclusion** au CPP et à l'ANSM
- 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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



-5-

**La fin
de la recherche**





GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



La clôture des centres investigateurs



La clôture de centres investigateurs

La visite de clôture dans le service investigateur

- A lieu après le gel de la base de données
- L'ARC promoteur vérifie et met à jour le **classeur investigateur**
- Il récupère les **documents** à archiver par le promoteur (registre visites, délégation des responsabilités,...)
- Il récupère les exemplaires de **consentement** destinés au promoteur
- Il récupère le **matériel/documents non utilisés** ou organise leur destruction
- Il prépare l'**archivage** de tous les documents
- Il évoque les **suites cliniques et scientifiques** de la recherche (rapport final, publications, communications des résultats aux participants, ...)
- Il informe sur la rédaction du **rapport final**
- Il informe 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 par l'ARC promoteur

- Il fait l'inventaire des produits utilisés ou non ; organise le retour ou la mise en destruction
- Il récupère la copie de la fiche de comptabilité, la liste de randomisation et les enveloppes de levée d'insu
- Il informe sur l'archivage

Visite de clôture au laboratoire par l'ARC promoteur

- Il vérifie que les échantillons ont été transmis au laboratoire pour analyse
- Il vérifie la destruction des échantillons non conservés ou la déclaration de la collection
- Il retourne ou met en destruction le matériel non utilisé
- Il informe sur l'archivage



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Archivage des documents de l'étude



L'archivage de la recherche

L'archivage des documents essentiels de l'étude :

- Se fait par le promoteur et par l'investigateur
- Dans un endroit sécurisé avec accès restreint
- Les documents relatifs à l'étude sont conservés pendant une période de :
 - **10 ans** : RIPH1 sur produits cosmétiques
 - **15 ans** : RIPH1 sur médicaments, DM, DMIV, hors produits de santé et RIPH2 et 3
 - **30 ans** : RIPH1 sur produits sanguins labiles, organes, tissus d'origine humaine ou animale, préparations de thérapie cellulaire
 - **40 ans** : RIPH1 sur médicaments dérivés du sang

L'archivage de la recherche

Archivage des consentements :

- **30 ans** : les consentements éclairés signés et documents d'EIG pour tous les autres types de recherches
- **40 ans** : les consentements éclairés signés et documents d'EIG sur les recherches portant sur des médicaments dérivés du sang ou des dispositifs médicaux incorporant une substance qui est susceptible d'être considérée comme un médicament dérivé du sang



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Autres démarches technico-réglementaires en fin d'essai



Autres démarches technico-réglementaires

A la fin de l'étude, le promoteur...

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

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

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



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER

Diffusion et valorisation des résultats de la recherche

Rapport final d'une recherche

- C'est un document écrit
- Il est rédigé par ou sous la responsabilité de l'investigateur
- Il 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 de ce rapport est transmis pour information à l'ANSM (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



Valorisation des résultats de la recherche

- ❑ Il s'agit de mettre en valeur les innovations au bénéfice des patients, du système de soins et de la population
- ❑ Il est important de protéger les résultats de la recherche (droit de la propriété intellectuelle : brevets d'invention, droits d'auteurs, bases de données...)
- ❑ Il faut transférer les technologies et les savoir-faire vers l'industrie et le monde économique



GROUPEMENT INTERREGIONAL
DE RECHERCHE CLINIQUE
ET D'INNOVATION

SUD-OUEST
OUTRE-MER
HOSPITALIER



Merci pour votre attention !

