UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2009 **N° 52**

THESE
pour le

DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Delphine MONVOISIN

Présentée et soutenue publiquement le 20 Octobre 2009

Organisation d'un promoteur institutionnel dans la prise en charge d'un projet de recherche clinique, de la conception du protocole à la publication des résultats : *Exemple de la cellule de promotion du CHU de Nantes.*

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du Jury : Mme Anne CHIFFOLEAU, Médecin chargé de pharmacovigilance
Mme Véronique GUILLOTEAU, Pharmacien

SOMMAIRE

INTRODUCTION……..... 16

1ère PARTIE : Environnement réglementaire de la recherche clinique……... 18

I - Présentation de la recherche clinique……. 19

I-1 Qualification des recherches……..... 19

I-1-1 La Recherche Biomédicale (RBM)…….. 20

I-1-2 Les soins courants…… 22

I-1-3 La recherche non interventionnelle……. 23

I-2 Les différents acteurs d'un essai clinique……. 24

I-2-1 L'autorité compétente……. 24

I-2-2 Les Comités de Protection des Personnes (CPP)…… 25

I-2-3 Le promoteur……..... 26

I-2-3-1 Définition……..... 26

I-2-3-2 Rôle du promoteur……..... 26

I-2-3-3 Responsabilité juridique……. 26

II-Réglementation par étapes lors de la promotion d'un essai clinique……..... 28

II-1 Evolution du cadre législatif et éthique en France…… …….. 28

II-1-1 La Loi Huriet-Serusclat et ses insuffisances…….. 28

II-1-2 Transposition de la Directive Européenne en droit national…….. 28

II-1-3 Modifications apportées à la Loi Huriet-Sérusclat……. 28

II-2 Commencement d'une RBM portant sur le médicament …… 29

II-2-1 Pré requis à la demande d'autorisation à l'AFSSAPS et d'avis au CPP…… 30

II-2-2 Demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) à l'AFSSAPS……..... 33

II-2-2-1 Contenu du dossier…… 33

II-2-2-1-1Dossier administratif…… 33

II-2-2-1-2 Dossier sur la recherche biomédicale…… 37

II-2-2-1-3 Dossier technique (DT) des produits utilisés dans l'essai……..... 37

II-2-2-1-3-1 Dossier du Médicament Expérimental (DME)…….. 38

II-2-2-1-3-2 Dossier du Médicament Non Expérimental (DMNE)……. 39

II-2-2-1-3-3 Dossier relatif à tout autre produit (DAP)…… 40

II-2-2-1-4 Copie de l'avis du CPP……. 42

II-2-2-2 Modalités de soumission du dossier……..... 42

II-2-2-3 Instruction du dossier par l'AFSSAPS……..... 42

II-2-2-4 Décision de l'AFSSAPS……. 43

II-2-2-4-1 Recevabilité du dossier……..... 43

II-2-2-4-2 Non recevabilité du dossier…….. 43

II-2-2-5 Délai de réponse de l'AFSSAPS……..... 44

II-2-3 Demande d'avis au CPP……. 45

II-2-4 Déclaration du début de la recherche……. 46

II-3 Modification de l'essai……..... 46

II-3-1 Modifications substantielles……..... 46

II-3-1-1 Nature des soumissions……. 46

II-3-1-2 Préparation du dossier de soumission……..... 47

II-3-1-3 Recevabilité/autorisation du dossier……..... 48

II-3-2 Autres modifications ……... …… 48

II-3-2-1 Modifications apportées à l'initiative du promoteur……..... 48

II-3-2-2 Modifications demandées par l'AFSSAPS pendant la période d'évaluation de la demande d'AEC…….. 48

II-4 Pharmacovigilance…….. 49

II-4-1 Responsabilités du promoteur……..... 49

II-4-2 Recueil et évaluation des Effets Indésirables ……..... 49

II-4-2-1 définitions…….. 49

II-4-2-2 Méthodologie d'évaluation des EIG…….. 50

II-4-3 Délai de déclaration des données de sécurité …….. 51

II-4-4 Rapport annuel de sécurité (RAS) ……..... 52

II-5 Fin de l'essai……..... 52

II-5-1 Définition…… 52

II-5-2 Déclaration de la fin de l'essai – contenu du dossier de déclaration…….. 53

II-5-3 Résultats de l'essai…….. 53

II-5-3-1 Rapport final et résumé du rapport final ……..... 53

II-5-3-2 Modalités de transmission du résumé du rapport final à l'AFSSAPS…… …… 54

2ème PARTIE : Travail sur site à la cellule de promotion à la recherche clinique du CHU de Nantes……..... **55**

I - Présentation de la Cellule de Promotion à la Recherche Clinique (CPRC)……..... 56

I-1 Missions de la CPRC……. 56

I-2 Les différents acteurs de la CPRC…….. 58

I-3 Interactions avec les autres structures de recherche clinique…… 59

I-3-1 la Délégation Interrégionale de la Recherche Clinique(DIRC)……..... 60

I-3-2 la Délégation Régionale à la recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)…….. 61

I-3-3 le Centre d'Investigation Clinique……..... 61

II Procédures de promotion d'un essai clinique au CHU de Nantes…….. 62

II-1 Rédaction du protocole et intervention des différents acteurs concernés……. 62

II-1-1 Etape scientifique…… 62

II-1-1-1 Rôle de la CPRC…… 62

II-1-1-2 Raisons d'être d'un protocole……... 63

II-1-1-3 Les acteurs intervenant dans la rédaction d'un protocole…….. 63

II-1-1-4 Plan type et contenu d'un protocole……..... 65

II-1-1-5 Finalisation du projet / le financement…….. 77

II-1-1-5-1 Financement de la recherche : enveloppe des Missions d'Enseignement de Recherche, de Recours et d'Innovation (MERRI)…..... 77

II-1-1-5-2 Evaluation budgétaire d'un projet et recherche de financement..... 78

II-1-1-5-2-1 Positionnement sur un appel d'offres…… 78

II-1-1-5-2-2 Autres possibilités de financement…… 87

II-1-1-5-3 Etapes administratives……... 90

II-1-1-5-3-1 Préparation du dépôt pour financement…… 90

II-1-1-5-3-2 Partenariats-répartition des financements : exemple d'une étude au CHU de Nantes…….. 99

II-1-1-5-3-3 Recherche de financements complémentaires…..... 100

II-1-1-5-3-4 Souscription à une assurance…….. 101

II-1-1-5-3-5 Préparation du dépôt EudraCT /CPP…….. 101

II-1-2-3 Préparation de l'étude et des documents supports…….. 101

II-1-2-3-1 Case Report Form ……. 101

II-1-2-3-1-1 Définition …….. 101

II-1-2-3-1-2 Rôle de l'ARC et du data manager……..... 102

II-1-2-3-1-3 Organisation en modules…… 102

II-1-2-3-1-4 Plan du CRF…….. 104

II-1-2-3-1-5 Circuit d'approbation……. 105

II-1-2-3-1-6 Le CRF électronique : l'avenir……..... 105

II-1-2-3-2 Fiches EIG pour les médicaments……..... 107

II-1-2-3-3 Le Comité Indépendant de sécurité (CIS)……. 108

II-1-2-3-3-1 Responsabilités …… 108

II-1-2-3-3-2 Evaluation de la nécessité ou non d'un CIS lors d'un essai médicamenteux ……. 109

II-1-2-3-3-3 Mise en place et surveillance d'un CIS……. 109

II-1-2-3-3-4 fonctionnement du CIS et réunions ……... 110

II-1-2-3-3-5 Autres rôles……..... 111

II-1-2-3-3-5-1 Emettre des recommandations…… 111

II-1-2-3-3-5-2 Conserver les comptes rendus des réunions…… 111

III- Mise en place d'un essai clinique……. 112

III–1 Définition……. 112

III-2 Pré requis…….. 112

III–3 Rôle de la visite de mise en place……..... 112

III–4 Déroulement de la réunion d'activation…… 113

III–5 Documents à récupérer et à transmettre par le promoteur après la réunion d'activation……... 114

IV - Missions de la pharmacie lors de la promotion d'un essai clinique……. 115

IV-1 Rôle de la pharmacie ……... 115

IV-1-1 Quelques chiffres…….. 115

IV-1-2 Rôle de la pharmacie dans la promotion d'un essai clinique ……... 117

IV-1-2-1 Conception du protocole……... 117

IV-1-2-2 Evaluation de la faisabilité de l'étude …….. 118

IV-1-2-3 Participation aux démarches administratives…… 118

IV-1-2-4 Participation au monitoring…….. 118

IV-1-3 Actes pharmaceutiques en cours d'essais……. 120
IV-1-3-1 Approvisionnement et réapprovisionnement…… 120

IV-1-3-2 Réception et stockage……..... 121

IV-1-3-3 Gestion des unités thérapeutiques……. 121

IV-1-3-4 Préparation des traitements……..... 121

IV-1-3-5 Dispensation……. 121

V- Procédures de mise en insu et de levée d'aveugle …… 122

V-1 La mise en insu……. 122

V-2 Randomisation et conservation de l'information…….. 123

V-3 La levée d'insu……. 129

V-3-1 Circonstances……. 129

V-3-2 Modalités de levée d'insu…….. 129

VI – La pharmacovigilance au cours d'un projet de recherche clinique……..... 130

VI-1 Rappel des points forts de la transposition de la directive européenne……. 130

VI-2 Circuit de vigilance…… 131

VI-3 Processus de déclaration des EIG et analyse à la CPRC……. 132

VI-4 Cotation de l'imputabilité…….. 133

VI-5 Evaluation du caractère attendu ou inattendu…….. 136

VI-6 Utilisation de la base de pharmacovigilance Safety Easy……... 137

VI-6-1 Généralités……. 137

VI-6-2 Enregistrement dans la base Safety Easy /saisie d'un cas……..... 137

VII – Suivi du projet et monitoring par l'ARC de promotion ……..... 145

VII-1 Suivi du projet……..... 145

VII-2 Modalités du monitoring …….. 146

VII-2-1 Réglementation et généralités sur le monitoring ……... 146

VII-2-2 Adaptation du monitoring graduel à la CPRC…….. 146

VII-2-3 Classification de l'étude ……. 147

VII-2-4 Plan de monitoring type selon le niveau de risque …….. 148

VII-2-5 Validation et précision du plan de monitoring …… 150

VII-2-6 Réévaluation du plan de monitoring en cours d'étude…….. 150

VIII- Analyse des résultats de l'étude…….. 150

VIII-1 Analyses intermédiaires…… 150

VIII-1-1 Définition……. 150

VIII-1-2 Importance de la qualité des données…….. 151

VIII-1-3 Décision d'arrêt anticipé ou temporaire de l'essai…….. 151

VIII-1-4 Le rapport d'analyse intermédiaire……. 152

VIII-1-5 Exemple d'une étude avec analyses intermédiaires……. 154

VIII-2 Le rapport annuel de sécurité…….. 156

VIII-2-1 Définition……..... 156

VIII-2-2 Processus de rédaction et d'envoi du RAS …… 157

VIII-2-3 Contenu du Rapport Annuel de Sécurité ……... 158

VIII-2-3-1 L'introduction : présentation de l'étude……. …… 158

VIII-2-3-2 La synthèse……. 159

VIII-2-3-2-1 Partie 1 : Analyse globale du profil de sécurité du ME……. 159

VIII-2-3-2-2 Partie 2 : Listing des EIG……. 159

VIII-2-3-2-3 Partie 3 : Tableaux de synthèse……..... 160

VIII-3 Le rapport final…….. 161

VIII-3-1 Généralités…….. 161

VIII-3-2 Plan du rapport final……... 161

IX- Clôture d'un essai clinique…… 164

IX-1 Visites de clôture…… 164

IX-1-1 Essais monocentriques…….. 164

IX-1-2 Essais multicentriques……..... 165

IX-2 Formalités de fin d'étude ……..... 165

IX-3 Clôture du dossier……..... 166

IX-4 Clôture prématurée de l'étude……..... 166

IX-5 Déclaration de la fin de la recherche…….. 166

X- Publication des résultats…… 167

X-1 Intérêts des publications……..... 167

X-2 Logiciel Sigaps……. 168

X-3 Règles de publications…….. 168

PARTIE 3 : Analyse critique et évolution de la réglementation en attente…… 169

I Synthèse des points forts de la structure……... 170

I-1 Généralités……..... 170

I-2 Mise en place de logiciel……..... 170

I-3 Mise en place de procédures……... 171

II Points faibles de la structure…… 171

II-1 Pharmacovigilance……..... 171

II-2 Difficultés rencontrées entre investigateurs et promoteurs……... 172

II-3 Communication entre les acteurs au sein de la CPRC…….. 173

II-4 Application des textes réglementaires……... 173

III Evolution de la réglementation en attente……. 174

III-1 Proposition de Loi du député Olivier Jardé……. 174

III-2 Débat sur cette nouvelle proposition…….. 175

CONCLUSION…….. **176**

LISTE DES FIGURES…… **178**

LISTE DES TABLEAUX…… **179**

BIBLIOGRAPHIE…….. **181**

ANNEXES…… **185**

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Autorité compétente
AEC : Autorisation d'Essai Clinique
AFSSAPS : Autorité Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé.
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
AO : Appel d'offres
AOE : Appel d'Offres Externe
AOI : Appel d'Offres Interne
API : Appel à Projets Interrégional
ARC : Attaché de Recherche Clinique
BI : Brochure Investigateur
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
CE : Certification Européenne
CES : Commission d'Evaluation Scientifique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIOMS: Council for International Organisation Of Medical Sciences
CIC : Centre d'Investigation Clinique
CIS : Comité indépendant de Surveillance
CNRC : Comité Nationale de la Recherche Clinique
CNRC2 : Comité Nationale de la Recherche Clinique « Cancérologie »
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP : Comité de Protection des Personnes
CCPPRB : Comité consultatif de Protection des Personnes se prêtant à une Recherche Biomédicale
CPRC : Cellule de Promotion de la Recherche Clinique
CRF : Case Report Form
CSP : Code de la Santé Publique
CV : Curriculum Vitae
DAMR : Direction des Affaires Médicales et de la Recherche
DAP : Dossier Autre Produit
DIRC : Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique
DM : Dispositif Médical
DME : Dossier du médicament expérimental
DMNE : Dossier du Médicament Non Expérimental
DGS : Direction Générale de la Santé
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DRCI : Délégation Régionale à la recherche Clinique et à l'Innovation
DT : Dossier Technique
EC : Essai Clinique
e-CRF : electronic – Case Report Form
EI : Effet Indésirable
EIG : Effet Indésirable Grave
EIGa : Effet Indésirable Grave attendu
EIGi : Effet Indésirable Grave inattendu
EMEA : European Medecines Agency
FIQCS : Fond d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins
FN : Faits Nouveaux
HD : Hôtel Dieu

HME : Hôpital de la Mère et de l'Enfant
ICH : International Conference On Harmonisation
INCA : Institut National du Cancer
IRC : Infirmière de Recherche clinique
IVRS : Interactive Voice Response Systems
LLT : Low Level Term
ME : Médicament Expérimental
MERRI : Missions d'Enseignement de Recherche, de Recours et d'Innovation
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PUI : Pharmacie d'Usage Intérieur
RAS : Rapport Annuel de Sécurité
RBM : Recherche Bio Médicale
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RTRS : Réseau Thématique de Recherche et de Soins
SIGAPS : Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques
SIGREC : Système Informatique de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques
STIC : Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses
SUSAR: Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
T2A : Tarification A l'Activité
TEC : Technicien d'Etude Clinique
UE : Union Européenne
UPCO : Unité de Pharmacie de Clinique Oncologique

INTRODUCTION

Il revient à la recherche clinique de répondre aux grands défis des sociétés contemporaines dans le domaine de la santé, de comprendre et de maîtriser de nouveaux risques sanitaires. Par ailleurs, elle doit assurer le transfert et l'évaluation des avancées de la recherche fondamentale qui permettent la mise au point de nouveaux outils diagnostics et de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Pour le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, la recherche biomédicale représente un défi majeur et un enjeu stratégique : source de progrès et d'amélioration de la prise en charge du patient, mais aussi vecteur de ressources financières issues de la valorisation. Fort de ce défi, le CHU de Nantes a particulièrement, développé et professionnalisé ses fonctions de promotion de la recherche.

C'est à travers mon stage de fin d'étude réalisé au sein de la Cellule de Promotion à la Recherche Clinique (CPRC) du CHU de Nantes, et au vu du travail et des échanges avec les différents membres de l'équipe que cette thèse a pris forme. Elle se présente tel un manuel décrivant les différentes étapes de promotion d'un projet de recherche clinique en prenant pour exemple le CHU de Nantes.

Dans un premier temps, nous rappellerons le cadre réglementaire dans lequel évolue la recherche clinique, les obligations de tout promoteur de manière générale.
Puis dans une seconde partie, nous présenterons l'activité de la CPRC et tenteront de répondre à de nombreuses interrogations :

- Quelle place occupe la cellule de promotion au CHU de Nantes ?
- Quel en sont les acteurs ?
- Avec qu'elle structure interagit-elle ?
- Dans quelle mesure apporte t-elle une aide à l'investigateur ?
- Comment s'adapte t-elle aux évolutions ?

Et enfin nous ferons une analyse critique de son organisation et présenterons les perspectives d'évolution actuelles de la recherche quant à la réglementation en attente française et européenne.

PARTIE 1
Environnement réglementaire de la recherche clinique

I - Présentation de la recherche clinique :

I-1 Qualification des recherches :

La recherche clinique est souvent synonyme dans l'esprit du grand public d'essais de médicaments. Or, elle ne se limite pas à ce domaine par ailleurs très important et incontournable pour mettre à disposition de la population des produits de santé efficaces avec une tolérance supportable.

En effet, nous verrons qu'elle recouvre tout un champ d'activités très variées ayant pour sujet d'étude l'homme sain ou malade**,** ou les éléments biologiques et anatomiques du corps humain, avec tout ce que cela implique en matière scientifique, sécuritaire et éthique.

Ainsi la recherche clinique englobe les études physiologiques chez l'homme, l'épidémiologie et la recherche des causes des maladies. Elle comprend également l'étude des mécanismes intervenant dans leur émergence et leur évolution et enfin les essais cliniques et thérapeutiques permettant de préciser l'efficacité de nouvelles stratégies diagnostiques ou thérapeutiques.

La qualification d'une recherche est une étape essentielle, elle permet de déterminer avec précision les dispositions légales et réglementaires devant être respectées avant, pendant et à l'issue de la recherche.

Ainsi pour qualifier une recherche il faut :

- se référer aux définitions du Code de la Santé Publique (CSP),
- évaluer le degré d'intervention sur la personne du à la réalisation de la recherche,
- établir les objectifs poursuivis au regard de la situation du patient et de l'intérêt que va revêtir la recherche pour le monde médico-scientifique.

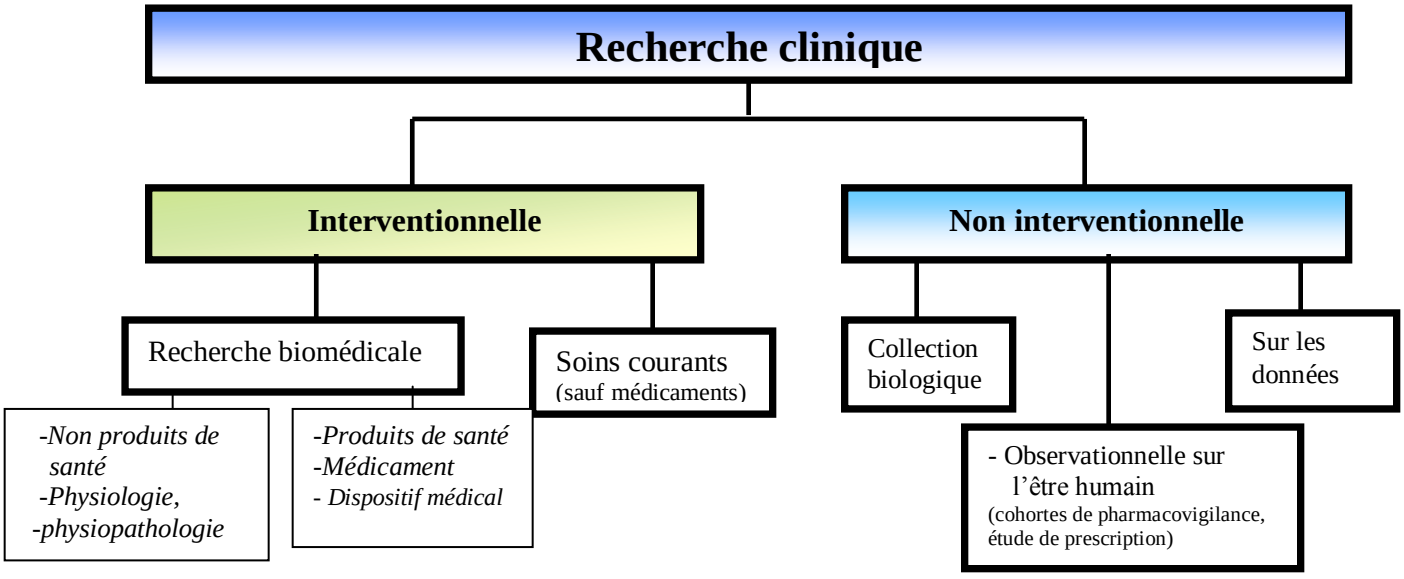


Figure 1: Classification actuelle de la recherche clinique.

On distingue trois grandes catégories de recherche clinique :

I-1-1 La Recherche Biomédicale (RBM) :

Selon le Code de la Santé Publique (CSP) (article L. 1121-1) *« La RBM regroupe tous les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. »*.

La RBM « *regroupe tous les essais ou expérimentations* », elle ne se limite pas aux essais médicamenteux, toutes les recherches, qu'elles soient cliniques, biologiques ou chirurgicales entrent dans le champ d'application de la Loi.

Elle est définie par rapport à la personne en terme d'atteinte potentielle, autrement dit elle comprend dans le protocole des pratiques invasives qui permettent de la qualifier de recherche interventionnelle.

On entend par pratique invasive :

- l'administration ou l'application d'une substance,
- l'utilisation d'une méthode diagnostique invasive,
- le recueil de données sous astreinte particulière (régime, épreuve d'effort, exposition à des conditions spéciales…),
- le prélèvement d'échantillons biologiques impliquant une atteinte spécifique de la personne (prise de sang, biopsie, ponction…)…

De plus, elle a pour visée « l*e développement des connaissances biologiques ou médicales* », elle se base donc sur une démarche innovante ou non, structurée et prospective, destinée à accroître les connaissances sur l'homme sain ou malade, sa physiologie, ses mécanismes physiopathologiques, et sur les produits ou interventions susceptibles de lui être appliqués.

On distingue six typologies de RBM :

1. *La recherche biomédicale portant sur un médicament* :

Plus couramment connue sous l'appellation « essais cliniques », la RBM portant sur un médicament est une étape indispensable à son développement. Elle permet d'établir pour ces nouveaux traitements l'existence d'un rapport bénéfice-risque favorable pour les malades et de préciser les conditions optimales de leur emploi.

Ces essais réalisés sur un ou plusieurs médicaments visent à déterminer et à mettre en évidence leurs effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques ainsi qu'à étudier leur absorption, distribution, métabolisme et élimination en vue de s'assurer de leur innocuité et efficacité. [39]

2. La recherche biomédicale portant sur un dispositif médical (DM) :

Le DM est définit par le CSP (Article. L5111-1 et R5211-1) comme « *Tout instrument, appareil, équipement, matière ou tout autres articles, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel utilisé pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné à être utilisé chez l'homme à des fins médicales.* »

Un DM exerce une action physique, il peut intervenir en tant que barrière mécanique ou comme support de fonction de l'organisme ou d'un organe. Allant du consommable le plus banal à l'équipement le plus onéreux, ils représentent un ensemble très hétérogène, essentiel à la pratique médicale préventive, diagnostique, thérapeutique ou de suppléance, et qui englobe presque tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques qui ne sont pas des médicaments.

Ainsi, un DM peut être aussi bien une seringue, un cathéter, un implant, un pansement mais aussi un scanner ou un appareil à IRM (Imagerie à Résonance Magnétique). La RBM portant sur un DM vise à en évaluer sa performance liée aux destinations qui lui sont confiées : de diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou d'atténuation d'une maladie. [45]

3. La recherche biomédicale portant sur un dispositif médical de diagnostic in vitro :

Un DM de diagnostic in vitro peut-être un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus dans le but de fournir une information :

- concernant un état physiologique ou pathologique,
- concernant une anomalie congénitale,
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels,
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. [6]

4. *La recherche biomédicale portant sur des produits cosmétiques :*

Un produit cosmétique est défini par l'article L. 5131-1 du CSP par le texte suivant :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Une RBM portant sur un produit cosmétique n'a pas pour objectif de traiter ou prévenir une pathologie mais a comme finalité d'être en accord avec la définition d'un produit cosmétique cité ci-dessus. [8]

5. *Les projets de recherche biomédicale portant sur des produits sanguins labiles, des organes, des tissus d'origine humaine ou animale et des préparations de thérapie cellulaire :*

Les recherches biomédicales portant sur des produits sanguins labiles, des organes, des tissus d'origine humaine ou animale et des préparations de thérapie cellulaire, sont entendues comme tout essai clinique visant à déterminer ou confirmer les effets cliniques, biologiques ou pharmacologiques des produits sanguins labiles, organes et tissus d'origine humaine ou animale et des préparations de thérapie cellulaire, ou visant à mettre en évidence leurs effets indésirables, dans le but de s'assurer de leur sécurité ou de leur efficacité.

6. *Les projets de recherche biomédicale hors produits de santé :*

Il peut s'agir d'études de :

- physiopathologie,
- physiologie,
- de stratégies thérapeutiques, préventives et/ou diagnostiques,
- d'épidémiologie,
- de produits à visée nutritionnelle,
- de sciences du comportement,
- de génétiques…

I-1-2 Les soins courants :

Selon la définition (Article. L1121-1 et R 1121-3 du CSP*) « La recherche portant sur le soin courant est définie comme une recherche visant à évaluer les soins courants, autre que celle portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que* ***des modalités particulières de surveillance*** *sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis d'un CPP. »*

L'arrêté du 9/03/07 définit la recherche sur les soins courants et lui donne un cadre. La procédure administrative de déclaration est simplifiée par rapport aux autres recherches tout en respectant la sécurité et le droit à l'information des patients.

Les recherches portant sur les soins courants autorisent la mise en œuvre de « ***modalités particulières de surveillance*** » propres à la recherche, et en particulier la randomisation, le suivi spécifique, la réalisation d'examens complémentaires non invasifs (imagerie), et des prélèvements de sang.

Ces examens ne doivent bien entendu comporter que des risques et contraintes négligeables. La recherche sur les soins courants se superpose au soin habituel, ce qui justifie que ce type de recherche soit classé comme recherche interventionnelle.

Elle peut consister en l'évaluation de deux techniques chirurgicales non innovantes avec des modalités particulières de surveillance prévues dans un protocole (exemple : comparaison d'une arthroplastie d'épaule A usuelle à une arthroplastie B usuelle dans la même indication). [15] [21]

Ces recherches **entrent dans le champ de la RBM** et sont exclues de la recherche sur les soins courants lorsqu'elles portent sur :

1. des techniques ou des stratégies innovantes ou considérées comme obsolètes ;

2. l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante;

3. une comparaison de stratégies médicales, lorsque l'une de ces stratégies peut, en l'état des connaissances être considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité.

I-1-3 La recherche non interventionnelle :

Selon les Articles L.1121-1 et R. 1121-2 du CSP, il s'agit de recherche pour *lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante.*

Les recherches non interventionnelles sont les études observationnelles sur l'être humain, sur les données et sur les collections d'échantillons biologiques. Dans une telle recherche, le bénéfice pour le patient n'est pas obligatoirement étudié. Elle présente une plus value collective permettant d'améliorer les connaissances médico-scientifiques et peu d'intérêts directs pour la personne elle-même.

Les études non interventionnelles visent à collecter des informations ou plus exactement des données personnelles de santé, sans aucune intervention sur la personne. Il s'agit uniquement d'observer afin de collecter des données qui seront ensuite analysées par des méthodes épidémiologiques.

Par exemple en thérapeutique, les études observationnelles sur l'être humain, sont conçues pour répertorier les principaux évènements observés au cours des traitements médicamenteux et constituent aujourd'hui une source indispensable d'informations susceptibles de compléter les résultats des essais thérapeutiques randomisés et contrôlés pour lesquels les expérimentations portent sur une population limitée pendant une durée relativement brève.

Par l'étude des prescriptions médicales, des bases de données informatisées regroupant des informations cliniques et administratives(…), elles permettent, d'évaluer les effets favorables et défavorables des médicaments dans la pratique courante. Par exemple, en rhumatologie, les recherches observationnelles apportent des informations importantes sur la tolérance des anti-inflammatoires, des antalgiques et des traitements de fond dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

I-2 Les différents acteurs d'un essai clinique :

I-2-1 L'autorité compétente :

Selon les dispositions de *la Loi du 20/12/88*, puis de *la Loi du 09/08/04*, deux autorités étaient compétentes en matière de RBM :

- **l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé** (AFSSAPS) pour les recherches portant sur des médicaments, des produits de thérapie cellulaire et génique, des tissus ou organes, des DM, des DM in vitro, des cosmétiques…)

- le ministre chargé de la santé représenté par la **Direction Générale de la Santé (DGS)** qui était chargé de l'évaluation des essais cliniques hors produits de santé.

Ces dispositions ont été modifiées par *la Loi n°2008-337* du 15/04/08 publiée le 16/04/08 qui prévoit que l'AFSSAPS est désormais la seule autorité compétente en matière de RBM depuis le 01/06/08. En France toutes les RBM sont ainsi contrôlées par cette agence qui est sous l'autorité de l'état. Pour assumer sa mission, l'Autorité Compétente intervient en :

- autorisant la recherche avant son commencement *(Article.1123-8 du CSP*),

- pouvant demander des informations complémentaires au promoteur à tout moment *(Article. L.1123-11 du CSP*),

- autorisant toute modification substantielle de la recherche (*Article.1123-9 du CSP*). Il relève de la responsabilité du promoteur, au vu des éléments dont lui seul disposent de qualifier une modification de substantielle. Cependant l'AFSSAPS se tient à sa disposition lorsqu'il s'interroge sur le caractère substantiel ou non d'une modification. Les éléments suivants entrent dans le champ des modifications substantielles :
  - modification des identifiants de l'essai ;
  - ajout ou une suppression d'un lieu de recherche ;
  - changement de prestataire ;
  - modification du nombre de personnes qu'il est prévu d'inclure…

- étant responsable de la vigilance, l'agence est destinataire de tous les Effets Indésirables Graves inattendus (EIGi) et faits nouveaux,

- pouvant demander des modifications à la réalisation de la recherche suspendre ou interdire la recherche *(Article L1123-11 du CSP*),

- se prononçant sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche en vérifiant :
  - la sécurité et la qualité des produits utilisés,
  - les conditions d'utilisation,
  - les actes pratiqués, méthodes utilisées et modalités de suivi des personnes (*Article R.1123-29 du CSP*).

I-2-2 Les Comités de Protection des Personnes (CPP) :

Les CPP correspondent aux comités d'éthique définis dans *la Directive Européenne 2001/20/CE* sur les essais cliniques. Ce sont des structures indépendantes et multidisciplinaires composées de deux collèges :

- **le collège 1 constitué de membres de professions médicales,**
- **le collège 2 axé sur la société civile.**

En tout cela représente, quatorze membres titulaires et autant de suppléants pour contrôler la pertinence scientifique et éthique d'un dispositif de recherche.

Lors des réunions, généralement mensuelles, le CPP examine les dossiers des promoteurs et notamment :

- le protocole de recherche dans son intégralité,
- son résumé,
- la note d'information,
- le formulaire de recueil du consentement.

Deux rapporteurs examinent le protocole et le présentent aux autres membres du CPP. Après discussion, la réunion se termine par une décision sans nécessairement passer par un vote.

La mission principale d'un CPP étant centrée sur la protection des personnes, suite à la mise en place de la directive européenne, de nouvelles instances qui incluent des associations agrées de malades et d'usagers du système de santé se sont créées. Elles ont l'avantage d'assurer une lisibilité et simplicité des termes utilisés pour la recherche, d'assurer une cohérence des propos, de l'organisation de l'information et d'éviter la présence de mots ou phrases susceptibles d'entraver la liberté de jugement.

Les membres de ces associations peuvent poser des questions qui ne viennent pas directement à l'esprit des professionnels du collège 1 parce que trop enfermés dans une vision scientifique de la recherche. Par exemple, il est possible qu'en évaluant une stratégie innovante ; les scientifiques ne pensent pas à préciser à l'éventuel participant ou à sa famille, les alternatives existantes en cas de refus de participation à l'étude clinique. [44] [46]

I-2-3 Le promoteur :

I-2-3-1 Définition :

Au regard de l'Article L1121-1 du CSP, *le promoteur est la 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. Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans la communauté européenne.*

I-2-3-2 Rôle du promoteur :

Il est responsable de la mise en place et du suivi d'un système qualité (assurance et contrôle de la qualité), comprenant des procédures opératoires standardisées qui garantissent que les RBM sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires.

D'un point de vue législatif et réglementaire, le promoteur est responsable de la recherche, il est donc soumis à de nombreuses obligations légales. Il doit à tout moment être capable d'apporter des preuves sur la recherche. Il garantit que les conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de sécurité soient mises en place.

Il assure l'indemnisation des personnes participantes à la recherche en cas de dommages imputables à sa faute. Pour cela, il souscrit une assurance de responsabilité civile avant le début de l'essai.

Il est aussi responsable devant les autorités administratives du bon déroulement de l'essai clinique et de la diffusion de toute information relative à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. [43]

I-2-3-3 Responsabilité juridique :

Selon l'article. 1121-10 du CSP *le promoteur est le seul responsable de l'indemnisation des personnes qui se prêtent à la recherche médicale en cas de réalisation d'un dommage lié à cette recherche.*

- Il s'agit d'une responsabilité sans faute, c'est à dire que la victime n'aura pas à établir la preuve de l'existence d'une faute, la simple constatation de la réalisation du dommage imputable à l'essai clinique suffit à engager la responsabilité du promoteur.

- Il s'agit d'un gage de simplicité et d'une garantie pour les sujets de la recherche qui n'ont pas besoin de multiplier les actions vers divers interlocuteurs en cas de préjudice.

- Ce mécanisme est complété par l'obligation faite au promoteur de souscrire une assurance de responsabilité civile dédiée à son activité de RBM, afin de garantir à cent pourcent, l'indemnisation de la victime sans que le promoteur ne puisse arguer d'un défaut de solvabilité.

La loi de Santé Publique réprime un certain nombre d'actes dont l'auteur est passible de peines d'emprisonnement et/ou d'amendes. Les infractions possibles sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Résumé des peines encourues suite aux principales fautes pouvant être commises.

Faute	Amende maximale	Emprisonnement maximal
Consentement éclairé non recueilli ou poursuite de la recherche malgré le retrait du consentement.	45 000 euros	3 ans
Non respect des mesures de protection particulières pour les femmes enceintes, les mineurs et les adultes sous tutelles.	45 000 euros et - Interdictions des droits civiques, civils et familiaux, - Interdiction d'exercice pendant 5 ans, - Exclusion des marchés publics.	3 ans
Non respect d'un avis négatif (CPP ou autorité compétente).	15 000 euros	1 an
Défaut d'assurance.	15 000 euros	1 an

A ce jour en France, aucun procès mettant en cause la responsabilité d'un investigateur ou d'un promoteur n'a eu lieu. L'Association internationale droit, éthique et science a organisé le 21 mars 1996 le **faux procès du Pr Mandarin** au Palais de Justice de Paris; pour prouver que les promoteurs et investigateurs ne doivent pas relâcher leur attention lors d'une RBM chez l'être humain.

*Extrait du **faux** procès du Pr Mandarin*

« Dans cette affaire, le tribunal a conclu que Xavier Leroy, ancien patient du Pr Mandarin n'avait pas été bien informé par les investigateurs des dangers possibles de cette étude où il devait remplacer les médicaments pour traiter son hypertension artérielle essentielle modérée par un traitement placebo. Le Pr Mandarin et Sylvain Martin, son associé dans cette recherche, ont fait preuve de négligence dans la surveillance du sujet de l'essai et n'ont pas décelé à temps les signes alarmants de la détérioration de la santé du patient. Par conséquent, les deux chercheurs sont condamnés par le Code pénal d'avoir involontairement causé la mort de Xavier Leroy et l'affaire est renvoyée au tribunal correctionnel pour y être jugée conformément à la loi.

II-Réglementation par étapes lors de la promotion d'un essai clinique :

II-1 Evolution du cadre législatif et éthique en France :

II-1-1 La Loi Huriet-Sérusclat et ses insuffisances :

Depuis le 20 décembre 1988 la loi n°88-1138 dite « Loi Huriet-Sérusclat » constituait le texte de référence en France, elle a renforcé un respect de l'éthique et une protection satisfaisante des personnes se prêtant à une recherche clinique.

En 2001, une Directive Européenne sur les essais cliniques de médicaments visant à harmoniser les législations européennes a vu le jour. Chaque pays membre de l'union a été tenu de transposer cette directive en droit national. La France a du ainsi modifier la Loi Huriet -Sérusclat.

Ce changement s'est avéré nécessaire afin de combler certaines lacunes et insuffisances. En effet depuis 1988 :

- la médecine a évolué notamment en ce qui concerne le domaine de la génétique,
- des leçons ont été tirées suite aux différentes fraudes, accidents, (…), ce qui a conduit à penser à améliorer la transparence des essais et la sécurité des malades,
- on a également assisté à une internationalisation des essais cliniques.

II-1-2 Transposition de la Directive Européenne en droit national :

La nouvelle Loi de Santé Publique N°2004-806, Livre 1, Titre 2, chapitres I à VI s'est substituée à la Loi Huriet-Sérusclat. Cette loi ne mentionne plus les termes « essais » ou «expérimentations» mais utilise la dénomination « recherche biomédicale ». Elle concerne toutes « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

Elle intègre les dispositions législatives, réglementaires et administratives de la Directive Européenne 2001/20/CE. Par contre son champ d'application est plus large que celui requis par la Directive Européenne qui s'intéresse uniquement aux essais cliniques sur les médicaments. Une circulaire (DGS/SD1C/2005/123 du 7 mars 2005) est venue préciser les dispositions de la loi. Les premiers décrets d'application (décret n°2006-477) sont parus le 26 avril 2006.

II-1-3 Modifications apportées à la Loi Huriet-Sérusclat :

De nombreuses modifications en ont découlé notamment pour l'AFSSAPS, en tant qu'autorité compétente, pour les CPP, mais également pour tous les autres acteurs de la recherche clinique tant dans la conception que dans la gestion et la réalisation des essais cliniques. Une des recommandations essentielles concerne les BPC qui ont été intégrées dans les législations Européennes, Japonaises et Nord-Américaines. La nouvelle Loi a permis d'améliorer la transparence de la recherche en vers le public en général, ce pour quoi, se sont battues de nombreuses associations de patients.

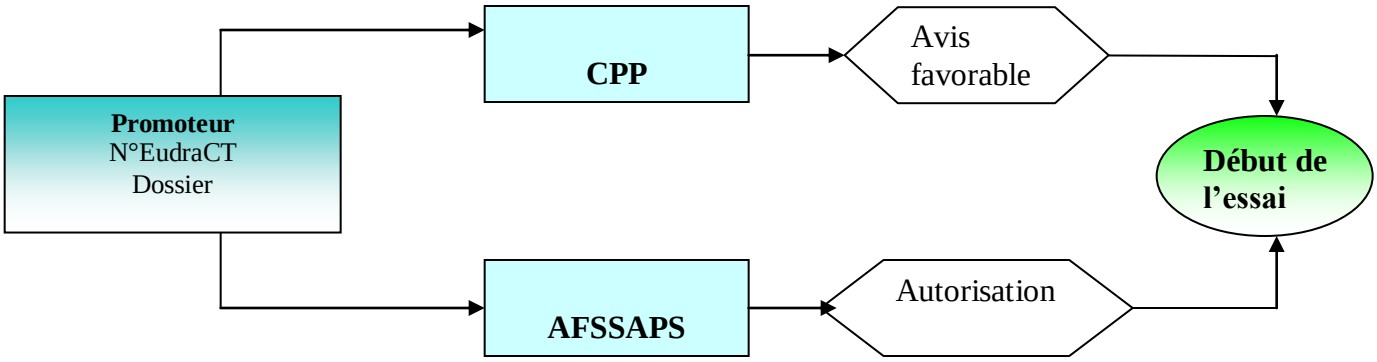
Comme autre avancée majeure, le nouveau texte a entériné le fait que les CPP incluent désormais des membres d'association de patients qui sont impliqués à titre collégial et consultatif dans l'expertise des projets de recherche.

Les CPP remplacent les Comités Consultatifs de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales (CCPPRB), instances d'évaluation de l'éthique des protocoles créées par la *Loi Huriet-Sérusclat*. Le pouvoir de ces comités d'éthique est renforcé et garantit aussi bien le respect des personnes au niveau éthique que scientifique. Ce ne sont plus simplement des instances consultatives mais de véritables autorités qui valident les aspects éthiques des protocoles de recherche.

Enfin, il a été admis que des informations sur la prise en charge des personnes à la suite de l'essai ou en cas d'exclusion pour les besoins de la recherche, figurent sur la notice d'information du patient. [25] [33] [35]

II-2 Commencement d'une RBM portant sur le médicament (*R 1123-30 Arrêté AEC*) :

A travers ce chapitre, nous décrirons la procédure obligatoire que doit effectuer tout promoteur pour débuter une recherche clinique. Nous prendrons comme exemple une RBM portant sur un médicament, il s'agit de la recherche la plus complexe mais également la plus détaillée dans les textes réglementaires.



+ Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Figure 2 : procédure au début d'un essai clinique.

Le promoteur doit transmettre un dossier de demande d'autorisation à l'AFSSAPS et un dossier de demande d'avis au CPP. Un essai ne peut débuter sans l'obtention de l'autorisation de l'autorité compétente ainsi que l'avis favorable du comité d'éthique. Cependant, des étapes préalables sont à effectuer.

II-2-1 Pré requis à la demande d'autorisation à l'AFSSAPS et d'avis au CPP :

⇒ **Obtention d'un numéro EudraCT**

Avant de commencer un essai clinique portant sur un médicament, le demandeur doit se procurer un numéro EudraCT qui correspond à l'identifiant européen unique de l'essai. Celui-ci doit être retranscrit sur l'ensemble des documents concernant l'essai.
Il se présente sous la forme suivante :

20XX-XXXXXX-XX ↔ Année – Nombre chronologique – Nombre de contrôles

Son obtention s'effectue en deux étapes :

- Etape 1 : *Obtention d'un code de sécurité*

Deux champs sont à compléter :
- le nom du demandeur du code de sécurité,
- l'adresse mail du demandeur du code de sécurité.

Dans les minutes suivant la demande, un mail indiquant le code de sécurité à huit chiffres est renvoyé au demandeur.

- Etape 2 : *Obtention du n° EudraCT*

L'accès au formulaire qui permet d'obtenir un n°EudraCT se trouve sur internet. Certains champs doivent obligatoirement être remplis :
- le code de sécurité,
- le demandeur du n° EudraCT (nom, ville, pays et e-mail),
- le numéro de code du protocole (numéro de version, dates de révision).

Des champs facultatifs sont également à remplir :
- le nom de la société,
- la liste des états membres où l'essai est susceptible d'être conduit.

Le demandeur reçoit un e-mail attribuant un n°EudraCT à l'essai identifié par le numéro de protocole.

⇒ **Taxes**

Pour information le paiement des taxes à l'AFSSAPS et au CPP n'est plus d'actualité. La loi de finances de 2009 a adopté plusieurs mesures en vue d'une simplification des taxes perçues par l'AFSSAPS. Notamment, l'article 177 a supprimé la taxe additionnelle mentionnée à *l'article L. 1123-8 du code de la santé publique*, perçues sur les demandes d'autorisation et/ou d'avis en matière de recherches biomédicales, de recherches de soins courants et de constitution ou de changement de finalité de collections d'échantillons biologiques. Désormais, depuis le 1er janvier 2009, les taxes précitées ne sont plus exigibles**.** [9]

⇒ **Déclaration à la Commission National de l'Informatique et des Libertés**

Le dossier de recherche clinique doit être soumis à la CNIL qui est chargée de garantir le respect de la vie privée et des libertés lorsque des données personnelles sont utilisées. [32] Deux cas se présentent :

1. La recherche biomédicale

Pour les RBM, la soumission est simplifiée. Une déclaration de conformité à une méthodologie de référence MR001 par le promoteur, dispense de déclarer chaque projet qui relève de cette méthodologie au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche et dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et à la CNIL.

En pratique, cette procédure concerne toutes les recherches biomédicales à l'exception :

- des recherches faisant apparaître l'identité complète des personnes ;
- des recherches dont l'objectif principal est l'étude des comportements ;
- des recherches en génétique ayant pour objet, d'identifier les personnes par leurs caractéristiques génétiques ;
- des bio-collections ;
- des soins courants.

Seul un engagement de conformité est à envoyer à la CNIL après s'être assuré que la RBM suit bien cette méthodologie.

2. La Recherche hors champs d'application

Lorsque la recherche n'entre pas dans le champ d'application de la méthodologie de référence, le dossier est soumis à la fois à la CNIL et au CCTIRS.

Ce CCTIRS a pour rôle de donner un avis sur la pertinence de la méthodologie de la recherche et sur la nécessité des données nominatives à caractère personnel de recherche.

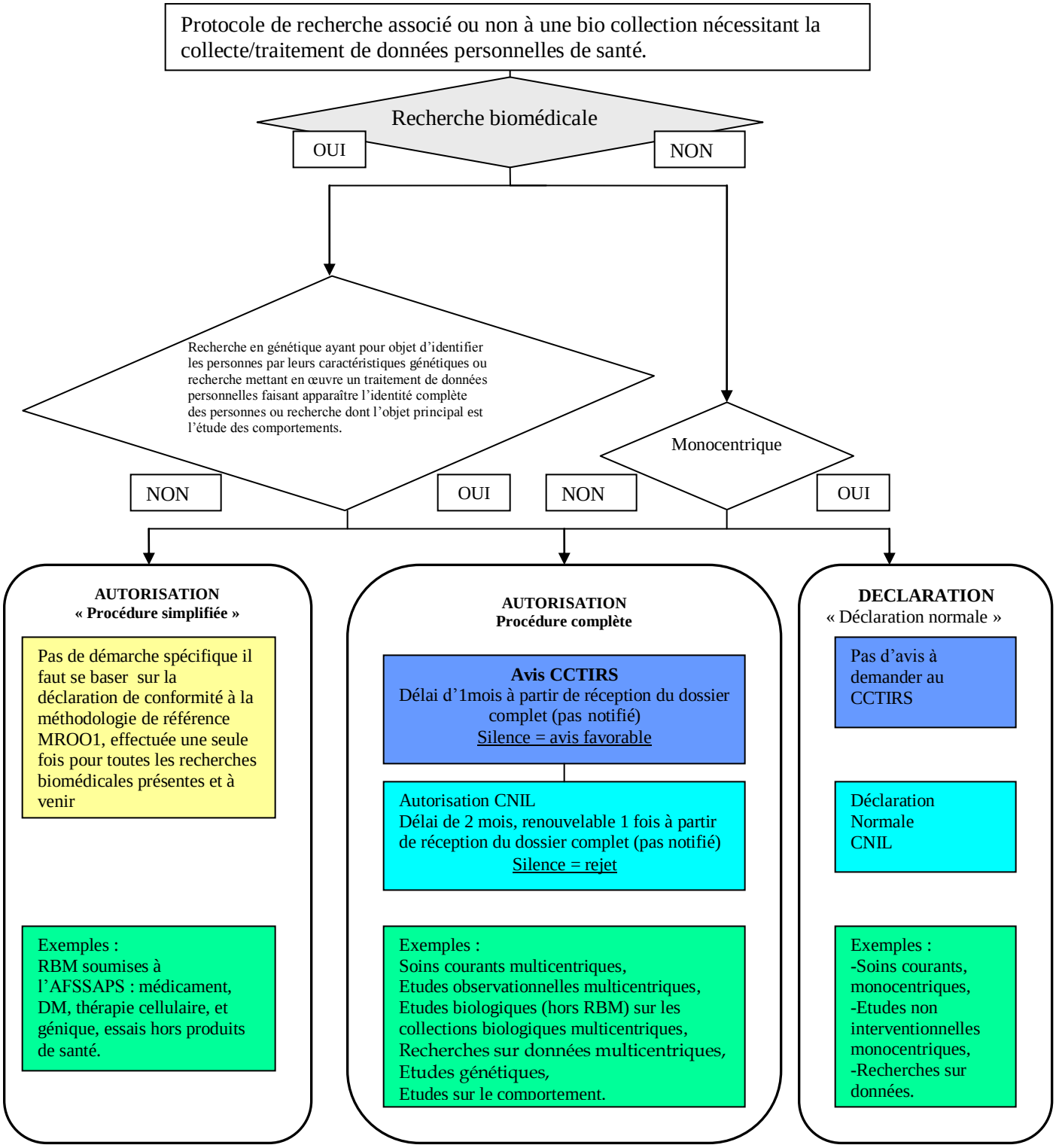


Figure 3 : Démarches CNIL et CCTIRS selon les typologies d'étude.

II-2-2 Demande d'Autorisation d'Essai Clinique (AEC) à l'AFSSAPS :

II-2-2-1 Contenu du dossier (*Art. R1123-30 du CSP)* :

Le dossier sera constitué de quatre parties :

Partie 1 :	Le dossier administratif.
Partie 2 :	Le dossier sur l'essai clinique lui-même.
Partie 3 :	Le ou les dossier(s) technique(s) relatif(s) aux produits utilisés dans la recherche.
Partie 4 :	La copie de l'avis final du CPP.

II-2-2-1-1 Dossier administratif :

Ce dossier administratif doit contenir :

⇒ *Un courrier de demande d'AEC.*

Conformément à l'article 3, I, 1° de l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu, le format, et les modalités de présentation à l'AFSSAPS du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, le demandeur doit joindre un courrier au dossier de demande d'autorisation de RBM. [1] [2] [4] [7]
Ce courrier donne rapidement à l'AFSSAPS un aperçu des éléments clés du dossier afin d'instruire la recevabilité de la demande d'AEC dans les délais les plus courts en prenant en compte certaines caractéristiques de l'essai :

- l'inclusion de mineurs… ;
- le dossier simplifié ou non des médicaments expérimentés (DME) et des produits utilisés dans le cadre de l'essai (médicament expérimenté, de référence, placebo, médicaments biologiques, DM) ;
- de lister rapidement les pièces et documents attendus ;
- de caractériser le type d'autorisation expresse ou implicite à laquelle est soumis l'essai.

Un DME doit contenir toutes les données disponibles sur le Médicament Expérimental :

1- la qualité pharmaceutique
2- les données non cliniques
3- les données cliniques

Si le médicament à l'étude dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, le dossier est allégé : la partie 1 « Qualité Pharmaceutique » n'est pas à compléter. En fonction de la conformité d'utilisation ou non à l'AMM, les pièces à transmettre seront différentes.

Tableau 2 : Pièces à transmettre pour un ME en fonction de son utilisation conforme ou non à l'AMM.

AMM	*Données non cliniques*	*Données cliniques*	*Commentaires*
Utilisation conforme à l'AMM (population, forme, posologie, indication)	RCP	RCP	RCP
Utilisation non conforme à l'AMM	RCP + données non cliniques disponibles le cas échéant	RCP + données non cliniques disponibles le cas échéant	RCP Données sous-tendant le rapport Bénéfices/Risques de l'essai

RCP : Résumé des caractéristiques du Produit

⇒ *Le formulaire de demande*

Le formulaire de demande doit être saisi à partir de l'application EudraCT, accessible sur internet. Elle permet au demandeur de compléter le document en ligne. Le portail EudraCT est accessible à l'adresse suivante : http://eudract.emea.eu.int.

Il s'agit d'un modèle imposé par l'arrêté AEC, la soumission de tout autre modèle constitue un motif de non recevabilité du dossier. [3]

Le formulaire doit être utilisé :

- dans le cadre d'une demande d'AEC de médicament à usage humain déposée à l'AFSSAPS, *conformément à l'article 3, I, 2°, de l'arrêté du 24 mai 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'AFSSAPS du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain;*

- dans le cadre d'une demande d'avis sur un projet de recherche biomédicale déposé auprès d'un CPP*, conformément à l'article 2, I, 2°, de l'arrêté du 24 mai 2006 modifié fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personne sur un projet de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.*

⇒ *Une liste des investigateurs*

La liste doit comporter les informations relatives aux investigateurs principaux présentées sous forme d'un tableau comportant dix colonnes (cf. modèle ci-dessous : tableau 3) dont l'ordre doit être respecté. Il est impossible de supprimer ou d'ajouter des colonnes à cette liste. Elle doit être établie au format Excel et identifiée par le n° EudraCT de l'essai concerné. A chaque modification d'une donnée, le demandeur doit transmettre à nouveau la liste complète modifiée.

Tableau 3 : Exemple de présentation d'une liste d'investigateur

Nom	Prénom	Institution	Service	Qualification	Adresse1	Adresse2	Code Postal	Ville	Pays
WEBER	Michel	CHU de Nantes	Ophtalmologie	Professeur en médecine	1,place Alexis Ricordeau		44093	Nantes	France

⇒ *Un reçu de confirmation n°EudraCT.*

Ce reçu se présente de la façon suivante :

De : EudraCT@eudra.org
Envoyé: mercredi 8 juillet 2009 16:40
A : XXXXXX
Objet: Application for EudraCT Number
The EudraCT number 2009-003971-27 has been issued for your Sponsor's Protocol Code Number LAC/09-24.
THIS IS AN AUTOMATED EMAIL - PLEASE DO NOT REPLY AS EMAILS RECEIVED AT THIS ADDRESS
WILL BE AUTOMATICALLY DELETED.

Figure 4 : Exemple de reçu de confirmation du n°EudraCT.

⇒ *Une liste des Autorités Compétentes (AC) de l'Union Européenne et les décisions si disponibles.*

Lorsqu'une demande d'AEC pour un essai multicentrique a été déposée à des AC de d'autres états membres de la Communauté Européenne, une liste doit être fournie à l'AFSSAPS. Cette liste doit comprendre la nature et la date des décisions des AC, si elles sont disponibles au moment du dépôt du dossier de demande d'AEC.

Tableau 4 : Exemple de modèle de présentation de la liste des AC de l'UE

Autorité compétente	Etat membre	Nature de la décision	Date de la décision
MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)	Royaume Uni	Autorisation	20/02/09
AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)	Italie	Refus d'autorisation	18/03/09
INFARMED (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento)	Portugal	En attente	

⇒ Une lettre de délégation promoteur/demandeur [1] uniquement dans le cas où le promoteur n'est pas le demandeur. Il s'agit d'un courrier, sous format libre, par lequel le promoteur atteste qu'il autorise le demandeur à agir pour son compte en précisant le périmètre de son mandat.

⇒ Une autorisation de lieux de recherche. *(article L 1121-13 du CSP)*

Les lieux de recherche doivent être autorisés (par le représentant de l'état de la région ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité) :

- lorsque les essais sont réalisés en dehors des lieux de soins et des services hospitaliers ou de tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé (exemple : les centres d'investigations cliniques (CIC) et des lieux de recherche privés).

-lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité autrement dit si ce sont des essais de première administration (phase 1), des escalades de dose ou des études d'interactions médicamenteuses.

- lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour laquelle le service est compétent. On peut citer comme exemple les essais chez le volontaire sain.

⇒ Les avis scientifiques sur le médicament expérimental (ME) ou sur l'essai.

Une copie de tout avis scientifique sur le ME ou sur l'essai doit être jointe au dossier, il aura été délivré au promoteur par l'AFSSAPS, et/ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMEA), et/ou de toute autorité compétente d'un état membre de la Communauté Européenne.

[1] Le demandeur : On entend par demandeur la personne ou l'organisme qui est notamment chargé du dépôt de la demande d'AEC ou de modification substantielle auprès de l'AFSSAPS ou de la demande d'avis auprès du CPP. Il peut s'agir : du promoteur, du représentant légal du promoteur ou d'une société prestataire.

⇒ L'autorisation du tiers propriétaire des données relatives au Médicament Expérimental.

Lorsque des données concernant un ME, appartiennent à un tiers, une autorisation délivrée par ce tiers doit être fournie au promoteur lors de l'instruction de la demande d'AEC avant la soumission à l'AFSSAPS. Cette situation peut se poser lors de la transmission d'une Brochure Investigateur (BI) contenant des données dont le promoteur n'est pas propriétaire.

II-2-2-1-2 Dossier sur la recherche biomédicale :

Celui-ci doit comprendre :

- le protocole
  Il est impératif que le promoteur fournisse la **dernière version de travail**.

- le résumé du protocole **en français**

- la BI ou le RCP
  Lors d'une demande d'AEC, le demandeur doit transmettre à l'AFSSAPS la **dernière version en vigueur de la BI**. Elle ne doit pas dater de plus d'un an au jour du dépôt du dossier de demande d'AEC. Dans le cas contraire, elle doit être justifiée.

- d'une copie de l'attestation d'assurance
  Conformément aux dispositions de *l'article R. 1121-10* du CSP, la souscription du contrat d'assurance garantissant les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et de celle de tout intervenant est justifiée par la production d'une attestation. Cette attestation délivrée par l'assureur doit être fournie.

- de l'avis d'un comité scientifique le cas échéant
  Tous les protocoles ne nécessitent pas obligatoirement le passage devant un comité scientifique. Des recherches bibliographiques peuvent être suffisantes pour justifier la réalisation de l'essai.

- d'un document de référence (BI ou Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)) permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu du (des) Effet(s) Indésirable(s) Graves (EIG).

II-2-2-1-3 Dossier technique (DT) des produits utilisés dans l'essai :

Le DT se subdivise en trois parties :

1 : Dossier du Médicament Expérimental (DME)
2 : Dossier du Médicament Non Expérimental (DMNE)
3 : Dossier relatif à tout Autre Produit (DAP)

II-2-2-1 3-1 Dossier du Médicament Expérimental :

Pour chaque médicament expérimental, le promoteur transmet un dossier dit « DME » permettant de s'assurer que les études ont été conduites selon les Bonnes Pratiques Cliniques et permettant d'effectuer une analyse critique du rapport bénéfice/risque.

La nature des données à fournir dépend notamment :

- du type de ME,
- de son stade de développement,
- de la dose administrée,
- de la durée d'exposition à ce ME,
- de ses modalités d'administration,
- de sa voie d'administration,
- de la population visée, de la nature et de la sévérité de la maladie étudiée.

Le DME comprend :

⇒ les données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique ainsi que la sécurité virale si le produit est d'origine biologique.

Ces données concernent la substance active et le produit fini.

⇒ les données cliniques

Cette section présente les résumés de l'ensemble des données disponibles relatives au(x) ME concerné(s) issues de précédents essais cliniques et de leur utilisation chez l'homme. Il peut s'agir des rapports d'étude de pharmacocinétique, de bio-pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité. Le promoteur doit fournir une attestation précisant que les essais, d'où les données cliniques présentées sont issues, ont été menés conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques. A défaut, il doit présenter les raisons pour lesquelles il ne peut pas fournir cette attestation.

⇒ les données non cliniques

Les données non cliniques comprennent les données **de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie**.

Il appartient au promoteur de fournir :

- les résumés des données non cliniques de pharmacologie et de toxicologie pour tout ME destiné à être administré dans un essai clinique, ou de justifier leur absence ;

- une liste des études réalisées et des références bibliographiques appropriées.

II-2-2-1-3-2 Dossier du Médicament Non Expérimental (DMNE)

Le tableau ci-dessous décrit le contenu d'un DMNE. Lorsqu'un essai se déroule dans plusieurs pays européens, dont les RCP des ME sont différents, le coordonnateur de l'étude choisit le RCP qui sera utilisé comme document de référence. Il se base en général sur le plus complet d'où les interrogations émergentes vers une harmonisation de ces documents.

Tableau 5 Contenu du dossier (DMNE)

<table>
<tr><th colspan="2">Statut/caractéristique du MNE</th><th>Contenu du DMNE</th></tr>
<tr><td rowspan="2">MNE disposant d'une AMM :
▪ En France ou dans un autre état membre.
▪ Aux Etats Unis/Japon.</td><td>Si utilisation du MNE conforme à l'AMM.</td><td>RCP</td></tr>
<tr><td>Si utilisation du MNE non conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).</td><td>- RCP
- Données complémentaires permettant de justifier de la qualité pharmaceutique, chimique et biologique, le cas échéant, et de la sécurité d'emploi de ce médicament dans le cadre de l'essai</td></tr>
<tr><td colspan="2">MNE disposant d'une AMM dans un pays autre que :
La France –autre Etats Membres – les Etats-Unis – le Japon.</td><td rowspan="2">Dossier permettant de justifier de la qualité pharmaceutique, chimique et biologique et de la sécurité d'emploi de ce médicament dans le cadre de l'essai.</td></tr>
<tr><td colspan="2">MNE <u>SANS AMM</u></td></tr>
</table>

II-2-2-1-3-3 dossier relatif à tout autre produit (DAP) :

Lorsque la recherche portant sur un médicament implique l'utilisation d'autres produits qui ne sont pas des médicaments, le demandeur doit transmettre un dossier relatif à ces produits. Ce dossier peut comprendre des dispositifs médicaux. Le tableau 6 «*Classification des dispositifs médicaux et risques* **»** rappelle leur classification en fonction du risque qu'ils peuvent entraîner.

Tableau 6 : Classification des dispositifs médicaux et risques.

Classe I	Risque potentiel faible (instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs médicaux non invasifs, dispositifs médicaux invasifs à usage temporaire)	**Risque faible** ↓ **Risque élevé**
Classe Iia	Risque potentiel modéré (dispositifs médicaux invasifs à court terme, dispositifs médicaux invasifs de type chirurgical à usage unique)	
Classe IIb	Risque potentiel élevé (dispositifs médicaux implantables long terme)	
Classe III	Risque potentiel critique (dispositifs médicaux implantables long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs médicaux implantables résorbables, implants mammaires, implants articulaires de hanche, de genou et d'épaule …)	

Tableau 7 : Contenu du Dossier Autres Produits.

<table>
<tr><th colspan="3">Type de produit utilisé</th><th>Contenu du DAP</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Dispositif médical (DM)</td><td rowspan="2">Avec marquage CE</td><td>utilisation dans la destination du marquage</td><td>Aucune donnée à fournir</td></tr>
<tr><td>utilisation dans une autre destination que celle du marquage</td><td rowspan="2">1. Description du DM et notice d’instruction

2.Déclaration de conformité aux exigences essentielles, à la seule exception des aspects qui doivent faire l’objet de l’investigation clinique pour lesquels le fabricant doit certifier que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes.

Toutefois, lorsque le promoteur est un promoteur institutionnel (tel que défini à l’article L. 1123-14, 12°, du CSP), il fournit :

• les résultats de l’analyse des risques ou, à défaut, les résultats de l’évaluation des risques éventuels générés par l’utilisation envisagée dans la recherche

• les données permettant d’établir que ces risques éventuels ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté.

3. Données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au DM lorsque le DM est :

• un DM de classe IIa invasif à long terme,
• un DM de classe IIb, de classe III, un DM implantable actif.

Pour les autres types de DM, aucune donnée non clinique ou clinique n’est à verser (c’est-à-dire pour les DM de classe I ou IIa à l’exclusion des DM invasifs à long terme).</td></tr>
<tr><td colspan="2">sans marquage CE</td></tr>
<tr><td colspan="3">Produit cosmétique</td><td>Dossier technique relatif au produit cosmétique</td></tr>
<tr><td colspan="3">Autre produit</td><td>Dossier technique relatif à ce produit, dont le contenu est défini dans l’arrêté fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d’autorisation de recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l’article L. 5311-1 du code de la santé publique, permettant à L’AFSSAPS d’apprécier la sécurité des personnes.</td></tr>
</table>

CE : Certification Européenne.

II-2-2-1-4 Copie de l'avis du CPP :

L'avis final du CPP doit être joint au dossier, s'il est disponible au moment du dépôt de la demande d'AEC. Toutefois, si seul un courrier intermédiaire du CPP est disponible, il est fortement recommandé d'en transmettre une copie à l'AFSSAPS.

II-2-2-2 Modalités de soumission du dossier :

Le demandeur dépose à l'AFSSAPS le dossier de demande d'AEC. Cette soumission doit être effectuée les lundis et vendredis à l'unité d'essais cliniques des médicaments. Il est libre de le déposer avant, après ou en parallèle de l'avis du CPP. Cette transmission s'effectue par voie électronique, il est possible mais non recommandé de transmettre le dossier par courrier postal ou par coursier.

Cependant en application de la réglementation (*Article R1123-32 du CSP* et 19 de *la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations*) les avis de réception émis par les services postaux, délivrés à des coursiers par l'accueil de l'AFSSAPS et les notifications de réception de courriels, générées automatiquement par les messageries électroniques ne font pas office d'accusé de réception et de recevabilité de la demande d'AEC.

Lorsque le dossier est reçu à l'AFSSAPS, celui-ci est étudié au plus tôt dans les cinq jours ouvrés qui suivent le Jour de réception du dossier (J1), par une structure de gestion des dossiers de demande d'AEC composé de « pilotes ou chefs de projets ».

On compte **parmi les critères** de recevabilité :

- l'adéquation des pièces fournies nécessaires à l'évaluation scientifique,
- l'adéquation entre des pièces versées et les exigences législatives et réglementaires,
- la présence des pièces administratives requises,
- le nombre d'exemplaires reçus dans le cas d'une transmission par courrier postal,
- le respect des consignes relatives à la langue utilisée qui doit être le français.

L'AFSSAPS accuse réception de toute demande d'AEC qui lui est adressée. A cet effet, elle adresse un courrier au demandeur par lequel elle lui précise également si la demande est recevable ou non. Cet accusé de réception et de recevabilité est adressé par télécopie.

II-2-2-3 Instruction du dossier par l'AFSSAPS (*R1123-32 du CSP*) :

L'évaluation technique menée par l'AFSSAPS afin d'émettre un avis de recevabilité ou de non recevabilité porte sur la *qualité pharmaceutique* des médicaments administrés dans le cadre de l'essai, sur *les données cliniques* et *non cliniques* ainsi que sur *le protocole* de l'essai.

Elle vise à s'assurer de la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment :

- des données sur la qualité du (ou des) médicaments et de sa (leur) sécurité d'emploi,
- des conditions d'utilisation des produits utilisés dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de l'essai,
- de l'autorisation de fabrication et d'importation des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF),
- des modalités prévues pour le suivi des personnes.

L'évaluation du protocole, tient compte des données disponibles ***sur le(s) médicament(s) utilisé(s)*** qu'il s'agisse du médicament expérimenté ou du médicament de référence, et porte principalement sur :

- le choix de dose,
- les modalités de déclaration des effets indésirables,
- les critères d'inclusion,
- les précautions d'emploi…

Les modalités de l'évaluation menée par l'AFSSAPS dépendent de la nature du DME soumis et de la phase de l'essai. Elle est focalisée sur l'essai clinique concerné et, dans ce cadre, sur les points de sécurité. Elle peut être influencée par l'expérience issue de l'évaluation d'essais cliniques similaires ou de médicaments expérimentaux.

II-2-2-4 Décision de l'AFSSAPS :

II-2-2-4-1 Recevabilité du dossier :

Selon l'Article *R1123-32 du CSP*, l'évaluation technique débute à compter du J1 et se poursuit si le dossier est recevable. Le délai d'évaluation imparti à l'AFSSAPS couvre donc la période d'évaluation de la recevabilité du dossier mais aussi celle de son évaluation technique.

II-2-2-3-2 Non recevabilité du dossier :

Pour les dossiers ***initialement jugés non recevables car incomplets*** ou posant problèmes sur différents points (réglementaires, juridiques…) par exemple :

- une mauvaise version transmise du Dossier Administratif,
- le titre de l'essai et/ou le N°EudraCT reporté sur ce document est différent des autres documents (protocole, formulaire d'AEC…),
- le ME n'est pas utilisé conformément au RCP,
- le protocole est accompagné de plusieurs amendements non intégrés à celui-ci,
- le résumé du protocole n'est pas rédigé en français…

Le demandeur est informé des motifs de non recevabilité et est invité à transmettre les pièces manquantes, il devra préciser la référence initialement attribuée à ce dossier par l'AFSSAPS ainsi que le n° EudraCT de l'essai. Lorsque les dossiers sont resoumis ou complétés, le début de l'évaluation correspondra au J1 de la nouvelle soumission d'un dossier réputé complet. Un courrier sera adressé au promoteur pour l'informer de la recevabilité ou non du dossier complété.

II-2-2-5 Délai de réponse de l'AFSSAPS :

Lorsqu'il s'agit d'une demande initiale, le délai de réponse de l'AFSSAPS est au maximum de ***90 jours***.

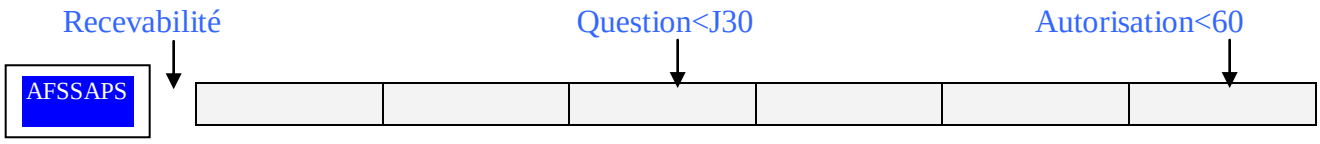


Figure 5 : délai de réponse de l'AFSSAPS.

L'AFSSAPS possède deux régimes d'autorisation :

- *Un régime d'autorisation explicite (écrit)* : où l'absence de réponse au terme du délai **équivaut à un refus**.

Le délai d'instruction ne peut excéder **60 jours** pour :

- les médicaments d'origine biologique,
- les médicaments de biotechnologie,
- les médicaments sans AMM.

Le délai d'instruction est porté à **90 jours** à compter de la date de réception du dossier complet pour les essais de :

- thérapie cellulaire,
- thérapie génique,
- organismes génétiquement modifiés.

Si l'AFSSAPS estime que des informations complémentaires, des consultations ou des études particulières sont nécessaires, le délai initial de 90 jours peut être prolongé de 90 jours et le promoteur en est informé.

- *Un régime d'autorisation implicite* :

Elle vaut pour tous les autres types de recherche et l'absence de réponse au terme du délai signifie **un accord**.
Le délai ne peut excéder 60 jours. Ainsi pour une demande d'AEC déposée en respectant les modalités prévues, bien documentée, complété et qui n'a donné lieu à aucune question bloquante, la décision de l'AFSSAPS peut être donnée au bout de 30 jours, sans attendre les 60 jours réglementaires.

II-2-3 Demande d'avis au CPP :

La demande d'avis peut être soumise dans n'importe quel CPP de l'inter-région où se situe l'investigateur coordonnateur. Ainsi, si celui-ci exerce son activité à Nantes, la soumission au CPP peut s'effectuer aussi bien à Brest, Rennes, Angers, Poitiers, Le Mans ou Nantes.
Le dossier de soumission au comité d'éthique est très proche de la demande d'autorisation à l'AFSSAPS, ce qui a pour but de faciliter leurs échanges. Il comprend les éléments suivants :

Tableau 8 : Pièces à transmettre pour une demande d'avis au CPP.

DOSSIER ADMINISTRATIF	Nombre d'exemplaire
Courrier de soumission du dossier	4
Formulaire Eudract de demande d'autorisation d'une RBM en anglais	4
Reçu de confirmation de N°EudraCT	4
Document additionnel à la demande d'avis au CPP	30

DOSSIER SUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE	Nombre d'exemplaire
Protocole de recherche actualisé	4
Résumé conséquent du protocole	30
RCP du médicament expérimental et des comparateurs	4
Document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche	30
Formulaire de recueil du consentement	30
Liste des investigateurs	4
Attestation d'assurance	4
Curriculum vitae de l'investigateur avec n° ADELI	4
Décision de promotion	4
Le cas échéant, l'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur	4
Cahier d'observation si disponible	4

Le CPP émet un **avis** dans un délai de **trente cinq jours** (*art. R. 1123-24 CSP*) et le transmet pour information à l'AFSSAPS. Il peut solliciter auprès du promoteur des informations complémentaires ou une modification du projet. L'AFSSAPS en est informée et le délai de réponse du CPP, porté à soixante jours, est suspendu en attente de la réponse du promoteur (*art. R. 1123-24*).

Dans les quinze jours de la notification d'un avis défavorable, le promoteur peut demander (une seule fois) le **réexamen** par un autre CPP désigné par le Ministre chargé de la santé (art. L.1123-6 al. 2 et R. 1123-27). Cependant un second avis défavorable est insusceptible de recours

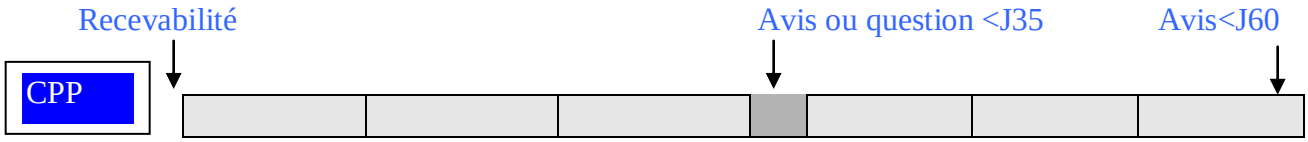


Figure 6 : délai de réponse du CPP

II-2-4 Déclaration du début de la recherche :

Le demandeur doit informer l'AFSSAPS de la date effective de début de l'essai, qui correspond à la date de signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France. (*Article R 1123-34 du CSP*)

L'autorisation d'essai clinique devient caduque dans un délai d'un an suivant sa date de délivrance si la recherche n'a pas débuté en France dans ce délai. (*R 1123-33 du CSP*).

Toutefois, avant l'expiration du délai d'un an, le demandeur peut solliciter auprès de l'AFSSAPS la prorogation de la validité de l'autorisation, sur présentation d'une justification. Cette demande doit être adressée dans un délai de deux mois avant la date de caducité de l'AEC.

II-3 Modification de l'essai :

II-3-1 Modifications substantielles (*R 1123-35 à 37*) :

II-3-1-1 Nature des soumissions :

Selon les dispositions de *l'article L 1123-9 du CSP*, après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'autorité compétente.

Les modifications substantielles sont celles qui ont un impact significatif sur tous les aspects de la recherche, notamment sur les critères suivants :

- **la qualité et la sécurité des produits expérimentés** (médicaments expérimentaux et éventuels autres produits utilisés dans le cadre de la recherche).

- **l'interprétation des documents scientifiques** qui viennent appuyer le déroulement de la recherche (notamment le protocole, la brochure investigateur, ou le formulaire de demande d'autorisation d'essai).

- **les modalités de conduite de la recherche**.

Lors d'une demande de modification substantielle, l'AFSSAPS n'examine et n'autorise que les aspects relevant de sa compétence et non ceux relevant de la seule compétence des CPP.

Il existe trois types de modification substantielle [5] :

- les modifications substantielles soumises pour autorisation à l'AFSSAPS et avis au CPP.

  Elles concernent par exemple :
  - un changement de promoteur,
  - un changement dans le suivi des personnes,
  - une modification du protocole suite à un fait nouveau non clinique,
  - une modification de l'objectif principal de l'essai, des critères d'inclusion/de non inclusion…

- les modifications substantielles soumises pour information à l'AFSSAPS et avis au CPP.

  Par exemple :
  - une modification des identifiants de l'essai clinique (titre de l'essai, numéro de code du protocole attribué par le promoteur.)
  - un ajout ou une suppression d'un lieu de recherche,
  - une modification du nombre de personne qu'il est prévu d'inclure.

- Les modifications substantielles pour autorisation à l'AFSSAPS et avis au CPP

  Elles peuvent concerner l'ajout d'un fabricant responsable de la libération du produit fini dans la Communauté Européenne.

II-3-1-2 Préparation du dossier de soumission :

Le dossier de soumission pour une demande de modification substantielle comprend :

- le courrier de demande ; il indique les raisons ayant conduit le promoteur à qualifier la demande de « modification substantielle »,

- le formulaire de demande (standard européen) de modification substantielle disponible sur le site internet de la base de données européennes EudraCT (http://eudract.emea.eu.int) et sur le site de l'AFSSAPS (rubrique Essais cliniques/médicaments et produits biologiques),

- le formulaire de demande initiale (mis à jour),

- les documents modifiés (amendement, CV des investigateurs, notice d'information/consentement…).

II-3-1-3 Recevabilité/autorisation du dossier :

L'AFSSAPS et le CPP notifient au promoteur la recevabilité du dossier. En cas de dossier incomplet, les éléments manquants sont transmis dans les délais les plus courts compatibles avec les demandes de l'AFSSAPS ou du CPP.
Le délai de réponse de l'AFSSAPS ne peut excéder trente cinq jours à compter de la réception du dossier complet. Le silence gardé par le CPP au terme de ce délai vaut un avis défavorable. En cas d'avis défavorable, la modification de la recherche ne peut être mise en œuvre.

II-3-2 Autres modifications (R 1123-35 du CSP) :

II-3-2-1 Modifications apportées à l'initiative du promoteur :

Elles n'ont pas d'impact significatif sur quelques aspects de la recherche. Ces modifications ne sont pas à soumettre à l'AFSSAPS, ni pour autorisation, ni pour information mais doivent être documentées, en cas d'inspection, elles doivent être tenues à disposition auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche.

II-3-2-2 Modifications demandées par l'AFSSAPS pendant la période d'évaluation de la demande d'AEC :

L'AFSSAPS peut à tout moment demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche et à tout document relatif à la recherche (tel que le protocole) :

- en cas de risque pour la santé publique (par exemple si un accident s'est déjà produit dans une autre recherche sur le même produit expérimenté à l'étranger.)

- en cas de réponse du promoteur à une demande de l'AFSSAPS ;

- si l'AFSSAPS estime que :

  - des modifications doivent être apportées aux modalités de réalisation de la recherche et à tout document relatif à la recherche ;

  - les conditions dans lesquelles la recherche est mis en œuvre ne correspondent plus aux conditions impliquées dans la demande d'AEC ;

  - les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne respectent pas ou plus les dispositions législatives et réglementaires.

II-4 Pharmacovigilance :

II-4-1 Responsabilités du promoteur :

Le promoteur est responsable de la notification rapide à tous les investigateurs concernés, au CPP concerné, à l'AFSSAPS et à l'EMEA de toute donnée qui pourrait :

⇒ affecter la sécurité des participants,
⇒ avoir un impact sur la conduite de l'essai,
⇒ modifier l'AEC délivrée par l'autorité compétente pour la conduite de l'essai.

Il est également responsable de :

⇒ la mise en place des dispositifs de recueil des données,
⇒ la documentation des cas (évènements et effets indésirables, faits nouveaux) de leur validation, de leur évaluation, de leur archivage et de leur déclaration aux autorités compétentes.

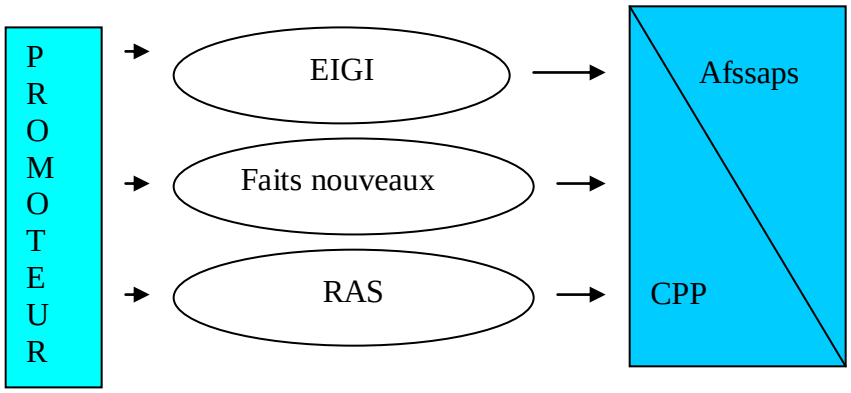


Figure 7 : Responsabilités du promoteur en termes de pharmacovigilance.

II-4-2 Recueil et évaluation des Effets Indésirables (*arrêté EI/Faits Nouveaux article 1à 3*)

II-4-2-1 Définitions :

- **Effet indésirable (EI)** : réaction nocive et non voulue due à l'utilisation d'un médicament à posologie habituelle ou résultant d'un mésusage du médicament, cela sous entend qu'il existe un certain degré de relation causale (imputabilité) entre la prise du médicament et la survenue de l'effet. En l'absence de lien causal ou si ce dernier n'a pas été recherché, on parlera d'évènement indésirable.

- **Effet Indésirable Grave inattendu (EIGi) ou SUSAR (Serious Unexpected Suspect Adverse Reaction)** à priori sans lien avec les propriété(s) connues du médicament. Il s'agit d'un effet rare, voir exceptionnel, qui n'a pratiquement aucune chance de survenir au cours des essais cliniques.

- **Effet Indésirable Grave (EIG)** : effet pouvant entraîner :
  - un décès,
  - une mise en jeu du pronostic vital,
  - une hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation,
  - une invalidité ou une incapacité significative,
  - des séquelles,
  - des malformations ou des anomalies congénitales lorsque le médicament a été pris par la mère avant ou pendant la grossesse.

- **EI non grave :** s'il ne répond à aucun des critères de gravité qui vient d'être cités.

- **EI attendu** : effet lié à des propriété(s) connu(es) du médicament. Ils sont assez fréquents, connus dès les essais cliniques, souvent non graves, ne posant à priori pas de problème à « l'échelle populationnel ».

II-4-2-2 Méthodologie d'évaluation des EIG

Chaque événement indésirable doit être évalué par l'investigateur et le promoteur, ce qui inclut l'évaluation de la **gravité et du lien de causalité** entre l'événement indésirable et le(s) médicament(s) expérimental (aux) ou le(s) traitement(s) associé(s).

Tous les évènements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée seront considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

Le caractère inattendu d'un effet indésirable doit être déterminé par le promoteur sur la base du document de référence qui est l'un ou l'autre des documents suivants :

⇒ **le RCP**, pour un médicament disposant d'une AMM dans un état membre de la communauté européenne lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions définies par cette autorisation.

⇒ **la BI** pour un médicament expérimental non autorisé, ou un médicament expérimental disposant d'une AMM dans un état membre mais dont l'utilisation dans le cadre de l'essai n'est pas conforme à cette AMM.

Un EI doit être considéré comme inattendu si sa nature, sa sévérité ou son évolution ne concorde pas avec les informations disponibles dans le document de référence du médicament expérimental.

Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes deux mentionnées dans la déclaration adressée à l'AFSSAPS. L'évaluation en termes de gravité réalisée par l'investigateur ne peut être minimisée par le promoteur.

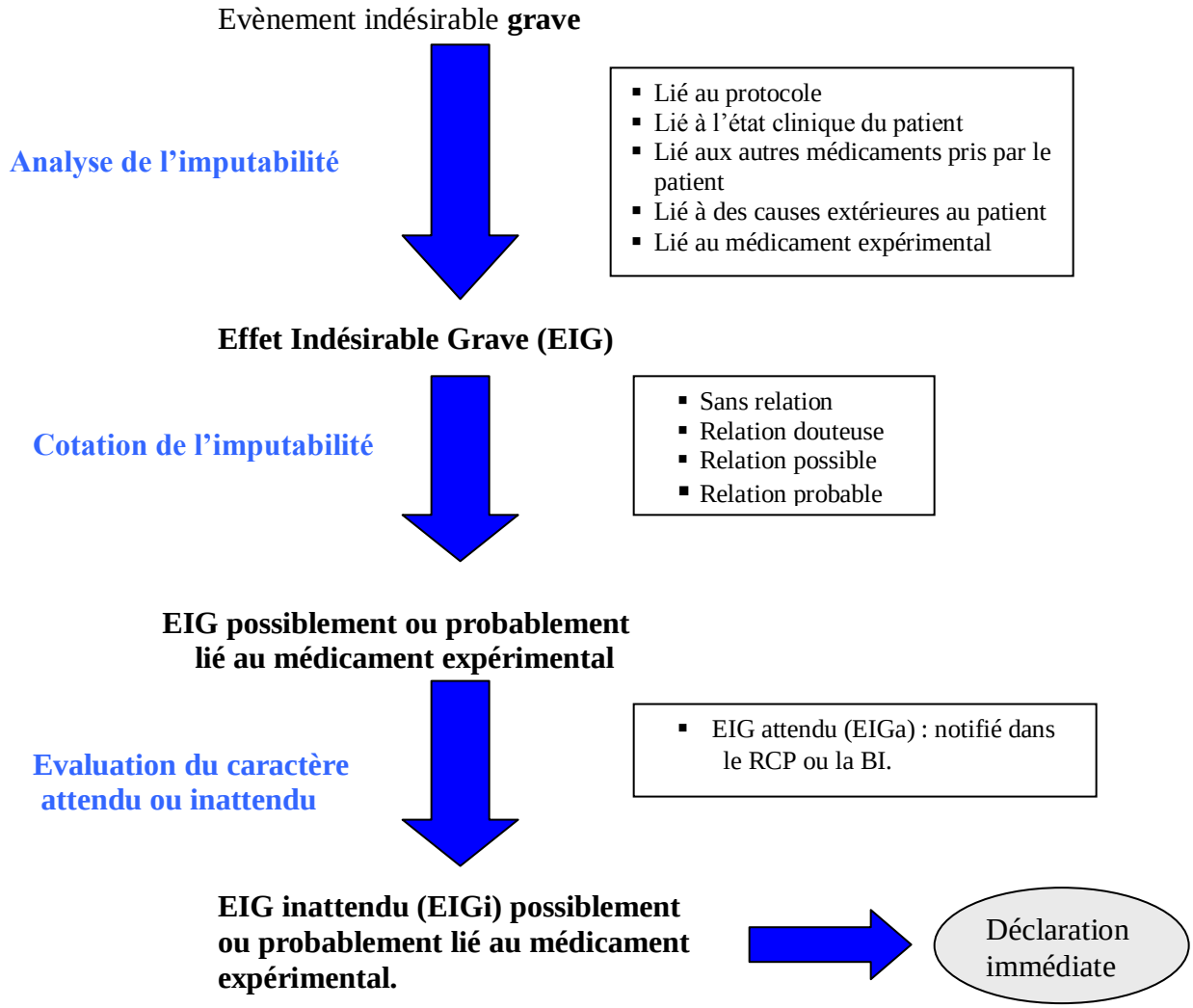


Figure 8 **:** Méthodologie d'évaluation des évènements indésirables graves

II-4-3 Délai de déclaration des données de sécurité (*Article R 1123-47 du CSP*) :

Les EIGI (s) ou SUSAR(s) entraînant une mise en jeu du pronostic vital ou un décès doivent être déclarés à l'AFSSAPS ***sans délai*** au plus tard dans un délai de sept jours calendaire. Des informations complémentaires pertinentes et un rapport de suivi devra être transmis à l'AFSSAPS et au CPP dès que possible dans un délai de huit jours à compter du délai de sept jours.

Les autres cas d'EIGI et les faits nouveaux de sécurité doivent être déclarés à l'AFSSAPS et au CPP dès que possible et au plus tard dans les quinze jours calendaires à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la première fois des critères. Les informations complémentaires doivent être transmises dans un délai de huit jours.

II-4-4 Rapport Annuel de Sécurité (RAS) (*Article R 1123-53*) :

Outre les déclarations immédiates, les promoteurs doivent établir une fois par an, pendant toute la durée de l'essai clinique ou sur demande un RAS relatif à l'essai clinique concerné.

Ce rapport est adressé à l'AFSSAPS et au CPP. Il a pour objectif de décrire de façon concise toute information nouvelle de sécurité pertinente pour le ou les essais cliniques concernés et d'évaluer la sécurité des personnes qui se prêtent à ces essais. Le RAS comprend trois parties réglementaires qui donnent une vue globale et synthétique de l'analyse de sécurité en ce qui concerne les modifications ou non de la balance bénéfice/risque et des mesures prises le cas échéant.

II-5 Fin de l'essai :

II-5-1 Définition :

D'une façon générale, la fin de l'essai correspond à la dernière visite de la dernière personne qui s'y prête. Toute autre définition de la fin de l'essai qui pourrait être attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de l'essai. En cours d'essai, toute modification de cette définition doit faire l'objet d'une demande de modification substantielle de la recherche.

Le promoteur doit déclarer à l'AFSSAPS la fin de l'essai dans trois types de cas :

⇒ quand la recherche a atteint son **terme prévu,**
⇒ quand la recherche est arrêtée de façon prématurée (**arrêt anticipé**),
⇒ quand la recherche est **arrêtée temporairement.**

A titre d'exemple un arrêt anticipé doit être déclaré :

- lorsque la recherche ne débute pas malgré l'obtention de l'autorisation de l'AFSSAPS et de l'avis favorable du CPP,
- lorsque la recherche est définitivement arrêtée par le promoteur,
- lorsque la recherche a été suspendue par l'AFSSAPS.

Tableau 9 : Modalités de déclaration de la fin de l'essai.

Que déclarer ?	A qui ?	Quelles informations ?	Quels délais
Fin d'essai à son terme prévu	AFSSAPS et CPP	Date de fin de la recherche. Nombre de patients inclus en France	Dans les **90 jours** suivant la dernière visite du dernier patient.
Arrêt temporaire	AFSSAPS et CPP	Date de fin de la Recherche. Nombre de patients inclus en France. Mesures prises vis-à-vis des patients	Information immédiate (e-mail, fax, téléphone) Demande de modification substantielle dans **les 15 jours** suivant la date d'interruption
Arrêt anticipé	AFSSAPS et CPP	Date de fin de la recherche. Nombre de patients inclus en France.	Dans les **15 jours** suivant la dernière visite du dernier patient

II-5-2 Déclaration de la fin de l'essai – contenu du dossier de déclaration :

Le promoteur adresse à l'AFSSAPS un dossier comportant les deux éléments suivants :

- un courrier précisant :
  - le numéro d'enregistrement de l'essai attribué par l'AFSSAPS,
  - le nombre total de personnes incluses dans la recherche.

- le formulaire de déclaration de fin d'essai.

II-5-3 Résultats de l'essai :

II-5-3-1 Rapport final et résumé du rapport final :

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son arrêt anticipé, un rapport final est établi et signé par le promoteur et l'investigateur coordonnateur. Celui-ci est transmis à l'AFSSAPS et au CPP concerné sous forme d'un résumé du rapport final.

Tous les investigateurs doivent être informés des résultats de la recherche. Selon *l'article L 1122-1 du CSP*, rappelé dans la Loi du 4 mars 2002 dite Loi Kouchner, la personne qui se prête à la recherche a le droit d'être informée des résultats globaux de la recherche. Ils doivent être présentés en langage facilement compréhensible et en français.

La transmission des résultats de la recherche aux patients se heurte à deux volontés : d'une part à la réticence du monde de la recherche, et d'autre part à une demande sociale forte. La communication des résultats de la recherche à ses participants doit être envisagée comme moyen d'une meilleure participation à la recherche et d'un partenariat dans un souci de transparence.

Cependant, le retour des résultats n'est pas sans poser de problèmes-en termes de *validation des données* et posent de réelles questions scientifiques:

- quelle valeur donner à ces résultats qui, provenant de la recherche, ont par définition un caractère incertain ?
- quel *usage* pourra être fait par le patient ou le médecin de ces résultats?
- quel *impact bénéfique ou négatif sur le patient*, d'autant plus que la plupart sont non informatifs ou ressentis comme péjoratifs par le patient ?

C'est pourquoi il est important de mener une réflexion autour de la question du retour des résultats, aussi bien globaux qu'individuels, afin de prendre en compte les réalités et de leur apporter des réponses cohérentes en clinique.

II-5-3-2 Modalités de transmission du résumé du rapport final à l'AFSSAPS

Le promoteur transmet le résumé des résultats de l'essai clinique à l'AFSSAPS dans un délai d'un an suivant la fin de celle-ci dans l'ensemble des pays où elle a été menée. Le promoteur adresse à l'AFSSAPS un dossier comportant les documents suivants :

⇒ un courrier précisant :
- le nom du promoteur,
- le titre de l'essai,
- le numéro d'enregistrement de l'essai attribué par l'AFSSAPS,
- le nombre de patients effectivement inclus en France dans l'essai.

⇒ le résumé du rapport final

⇒ une brève description des résultats globaux de la recherche sous format libre facilement compréhensible et rédigée en français, destinée au répertoire des essais cliniques.

PARTIE 2

Travail sur site à la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique du CHU de Nantes

I - Présentation de la Cellule de Promotion à la Recherche Clinique (CPRC) :

I – 1 Missions de la CPRC :

Depuis les années 2000, la recherche clinique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes s'est structurée et professionnalisée afin d'accompagner activement la RBM locale. Elle met à disposition des médecins investigateurs et chercheurs du site hospitalo-universitaire, des compétences administratives, juridiques et méthodologiques regroupées au sein de plusieurs structures d'appui à la recherche dont la cellule de promotion.

Celle-ci a été mise en place en 2001, permettant au CHU de Nantes d'assumer ses missions de promoteur. Elle est placée sous la responsabilité de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) et de la Direction des Affaires Médicales et de la Recherche (DAMR). Les recherches portant sur un médicament, un dispositif médical, un produit de thérapie cellulaire ou génique ou une stratégie thérapeutique représentent quarante cinq pourcent des protocoles suivis par la CPRC.

Afin de faciliter le développement de cette recherche clinique, des outils ont récemment été implantés permettant un meilleur suivi et une visibilité accrue de ses activités aux équipes de recherche.

Il a été proposé parmi ceux-ci :

- le logiciel **Capture System** permettant la création de base de données d'études cliniques ;
- le logiciel de pharmacovigilance **Safety Easy ;**
- le site **intranet** du CHU de Nantes qui dispose de liens vers les principaux documents utiles à l'élaboration puis à la gestion d'un protocole d'essai clinique.

Cette cellule a pour missions :

- ***L'administration des appels à projets*** :

La cellule de promotion aide les équipes de recherche dans la rédaction de leur projet et la préparation du budget prévisionnel pour une soumission aux appels d'offres nationaux (notamment le Programme Hospitalier de Recherche Clinique), inter-régionaux et locaux.

- ***La gestion administrative*** **:**

Elle assure l'ensemble des formalités réglementaires. Les Attachés de Recherche Cliniques (ARC) sont chargés de l'élaboration des conventions financières et des procédures de soumission aux autorités de tutelle (AFSSAPS, CPP) obligatoires avant de commencer une étude. La souscription des assurances de responsabilité civile relève aussi de leur compétence.

- ***La logistique :***

La cellule de promotion organise en collaboration avec les investigateurs et le Centre d'Investigation Clinique (CIC), le cas échéant, tous les aspects techniques et logistiques des études promues par le CHU de Nantes.

- ***La qualité* :**

Elle assure le bon déroulement de l'essai et garantit, au travers des procédures établies et du monitoring, la qualité des données qui seront exploitées avec l'assistance de l'équipe de data managers et de biostatisticiens.

La cellule de promotion doit s'assurer que les principes définis dans les BPC sont respectés en termes d'assurance qualité et de contrôle qualité. Un système qualité est mis en place et suivi afin de garantir que les recherches sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées selon le protocole, les BPC et la réglementation en vigueur.

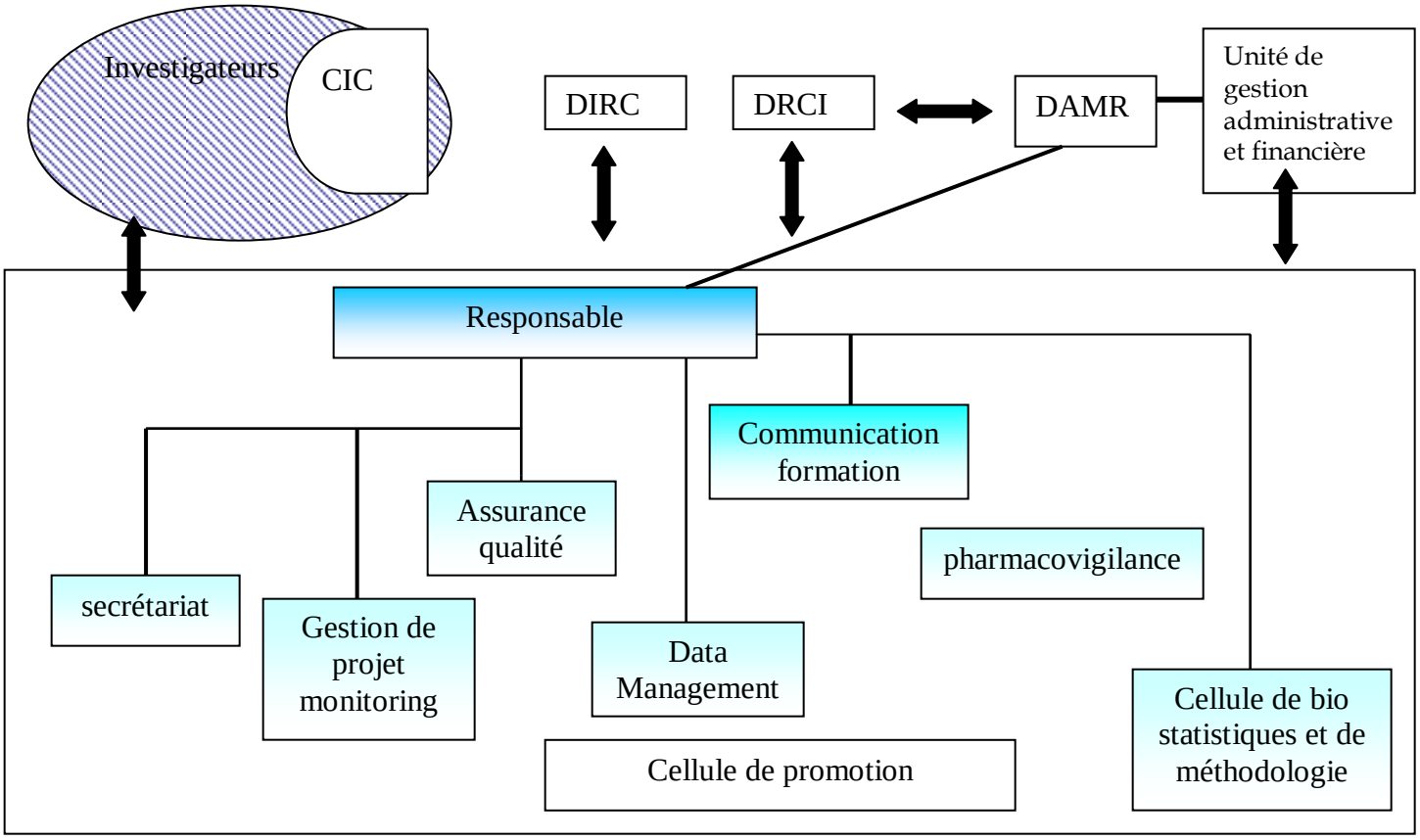


Figure 9 : Intéraction de la cellule de promotion avec les autres structures du CHU de Nantes.

Liens hiérarchiques
Liens fonctionnels

I – 2 Les différents acteurs de la CPRC :

La structure est constituée de nombreux acteurs :

I-2-1 Un pharmacien responsable de la CPRC :

Ses missions consistent en la direction et l'orientation de la politique scientifique. Il assure également la gestion financière et administrative ainsi que la coordination de l'activité de la cellule et de ses acteurs.

I-2-2 Un médecin chargé de pharmacovigilance :

Son rôle est de coordonner et centraliser la vigilance. Sa présence auprès du promoteur d'essais cliniques découle de l'application de la directive européenne de 2001 adaptée à la législation française.

En amont du protocole, il donne un avis qualitatif et quantitatif sur la sécurité de l'essai clinique et propose des modifications éventuelles. Au cours de l'étude, il assure la documentation des EIG, leur suivi, valide leur codage et leur imputabilité. Il est également responsable de la rédaction des Rapports Annuels de Sécurité (RAS) et de la transmission des informations de sécurité vers :

- les autorités européennes et françaises,
- le comité de protection des personnes,
- les investigateurs,
- les participants à l'essai selon des modalités et des délais stricts.

I-2-3 Des ARCs de gestion et de monitoring :

Ils apportent un soutien administratif, technique et juridique auprès de l'investigateur dans l'élaboration et la rédaction des documents nécessaires à l'étude en amont, en cours et en fin d'étude.

Ils ont également un rôle de soutien logistique pour le recueil et le suivi des EIG. Ils assurent le contrôle sur site des données et le suivi des monitorings.

I-2-4 Des data managers :

Le data manager a pour rôle de structurer et d'optimiser la saisie des données cliniques et de pharmacovigilance en disposant d'une large bibliothèque d'écrans de saisie (démographie, antécédents, signes vitaux, fiche de fin d'essai, évènements indésirables…). Il assure également le stockage et la protection des données cliniques dans des bases de données élaborées à cette fin.

Il contrôle la cohérence des données cliniques et le codage des données médicales. Il assure la transmission de données cliniques contrôlées et fiables pour l'analyse statistique, tout en respectant, les normes et recommandations des BPC, EMEA, Food Drug Administration (FDA)…

I-2-5 Des Biostatisticiennes :

Les biostatisticiens interviennent comme aide méthodologique auprès de l'investigateur dès la mise en place des protocoles de recherche clinique en définissant notamment les objectifs, les critères de jugement, le schéma de l'étude… Ils calculent le nombre de sujet nécessaire et rédige la partie statistique des protocoles. Ils réalisent également les randomisations électroniques ou manuelles. Puis tout au long de l'étude et particulièrement à la fin ils effectuent les analyses statistiques des données.

On peut citer parmi leurs principales missions :

- la description des données,
- la vérification de la cohérence des données,
- l'analyse de la cohérence des données,
- la rédaction des rapports d'analyses.

I-2-6 Un ingénieur qualité :

Il est garant de la conformité des actions conduites dans un essai clinique en adéquation avec les normes qualité retenues. Sa fonction est de définir, de mettre en œuvre, de veiller à l'application des différentes procédures.

Il identifie les points critiques et aide au choix et à la mise en place des étapes de validation conformément à la déontologie, à l'éthique, aux BPC et à la réglementation qu'impose une RBM. Il génère des documents spécifiques au format qualité adaptés au protocole.

I-2-7 des assistantes administratives :

Leurs missions sont nombreuses et variées proche du secrétariat de direction. Elles assurent la gestion du courrier, des appels téléphoniques, des conventions, des dossiers de PHRC, des congés, des fournitures, de l'archivage et la diffusion des appels d'offres. Elles ont également un rôle de soutien auprès des ARC et des praticiens hospitaliers dans la gestion administrative des projets.

I-3 Interactions avec les autres structures de recherche clinique :

La cellule de promotion collabore avec de nombreuses autres structures du CHU. Elle travaille notamment avec des structures régionales et interrégionales telles que la Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique (DIRC) et la Délégation Régionale à la recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI).

I-3-1 la Délégation Inter-régionale de la Recherche Clinique (DIRC) :

La création de la DIRC est apparue particulièrement pertinente dans la structuration de la recherche clinique en milieu hospitalier. Cette structure a pour objectif de mutualiser et de développer des champs d'expertises spécifiques et complémentaires à l'échelon interrégional autour :

- des biostatistiques, du conseil méthodologique et de la bioinformatique ;
- de la démarche qualité et de la vigilance des essais cliniques ;
- de la formation continue ;
- de la valorisation et de la propriété industrielle ;
- de l'épidémiologie génétique ;
- de l'aide aux appels d'offres européens.

Elle fonctionne en étroite collaboration avec les six délégations régionales à la recherche clinique d'Angers, de Brest, de Poitiers, de Rennes, Nantes et Tours afin d'harmoniser les différentes pratiques et procédures entre les six CHU.

La DIRC Grand Ouest assure également chaque année la gestion de l'appel à projets inter-régional du Programme Hospitalier à la Recherche Clinique.

On peut noter parmi ses missions, l'harmonisation des documents (procédures, fiches techniques et formulaires types) qualité pour permettre un avancement plus rapide sur les autres objectifs du réseau tels que :

- l'optimisation du monitoring,
- la gestion et la validation du nouvel outil de data management « Capture system » et la mise en place de procédures adéquates,
- une meilleure évaluation des potentiels de recrutement par la réalisation d'étude de faisabilité,
- un consensus en matière de pharmacovigilance,
- une formation à l'audit et la réalisation d'audits croisés entre CHU.

Il a été proposé un consensus au niveau de l'inter-région sur une méthodologie et des pratiques communes d'évaluation du temps des différentes activités (data management, analyses statistiques, pharmacovigilance…) afin d'harmoniser les coûts d'une étude institutionnelle au niveau des six CHU.

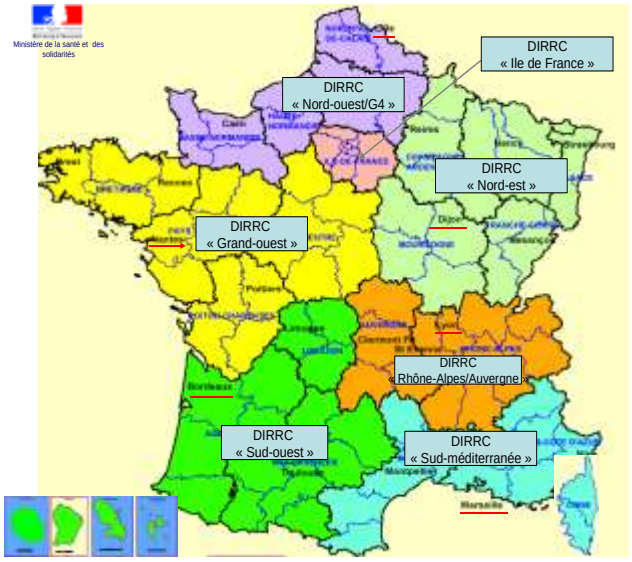


Figure 10 : Répartition des DIRC sur le territoire français

I-3-2 la Délégation Régionale à la recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) :

La DRCI a comme mission principale d'assurer le développement de la recherche clinique dans la région. Elle assure une fonction d'incitation auprès des équipes hospitalières pour favoriser l'émergence de nouveaux projets et une fonction d'aide méthodologique dans la mise en forme des dossiers. Elle administre également les appels d'offres nationaux de recherche clinique telle que le PHRC. Elle gère ces appels d'offres par le suivi de la mise en œuvre des projets et l'évaluation des résultats attendus.

I-3-3 le Centre d'Investigation Clinique :

Le CIC est une structure publique sous la double tutelle de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) et de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS). Ces structures sont entièrement dédiées à l'organisation, la coordination et la réalisation d'essais cliniques pour améliorer la connaissance des maladies, leurs traitements et leur prévention.

Le CIC est une unité géographique pouvant, ou non, comporter plusieurs lits dédiés à la recherche pour des explorations ambulatoires ou hospitalisations de jour et de nuit. Il est ouvert aux investigateurs pour la réalisation de projets de recherche institutionnels ou industriels portant sur l'homme sain ou malade.

Au CHU de Nantes, le CIC n'est pas localisé sur un site précis. Une organisation originale a été mise en place, ainsi chaque thématique a sa propre autonomie et possède ses locaux et son personnel de recherche spécifique. Cette organisation a l'avantage d'ajuster le fonctionnement aux spécificités propres de chaque spécialité.

Le projet scientifique du CIC doit s'inscrire dans la stratégie locale de recherche médicale, avec une large participation des services hospitaliers et des formations de recherche de l'Inserm présents sur le site. Le CIC de Nantes est organisé en huit équipes thématiques présentées sur le schéma ci-dessous. [40]

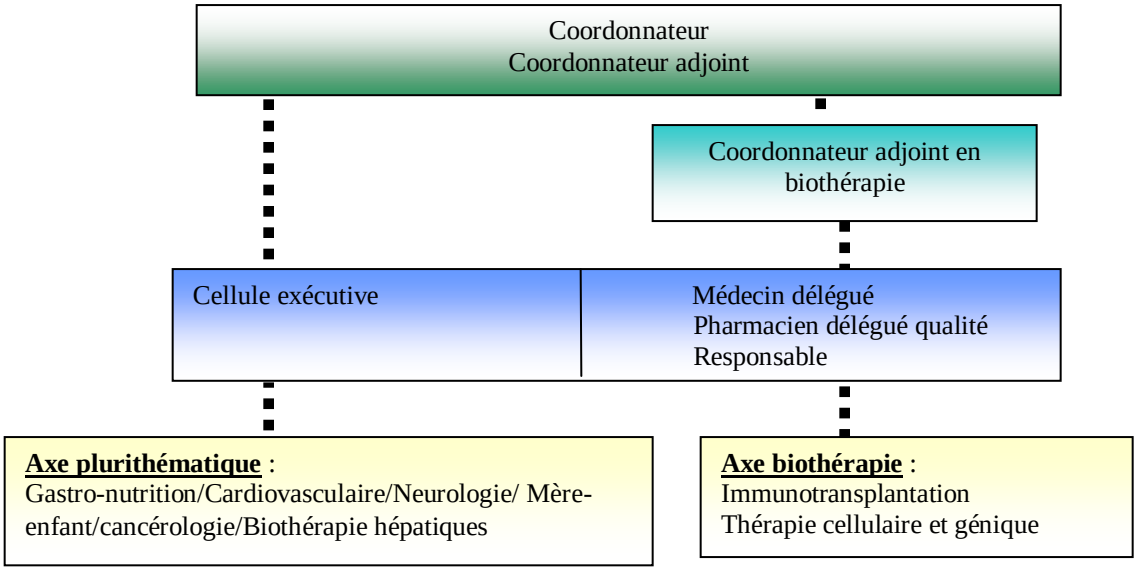


Figure 11 : Organisation des Centres d'Investigation Clinique (CIC) au CHU de Nantes.

II Procédures de promotion d'un essai clinique au CHU de Nantes :

II-1 Rédaction du protocole et intervention des différents acteurs concernés :

II-1-1 Etape scientifique :

II-1-1-1 Rôle de la CPRC :

Lorsqu'une équipe de chercheur ou un médecin du CHU de Nantes a une idée de recherche clinique, souhaite la développer, la mettre en œuvre et que le CHU se porte promoteur de cette étude, la cellule de promotion le ou les guide dans les différentes étapes à réaliser pour mettre au point et finaliser ce projet.

Dans un premier temps elle apporte son assistance dans la formalisation de l'idée de la recherche. Une première ébauche du protocole est rédigée avec l'aide des trames standards du CHU de Nantes disponibles sur son site intranet.

Puis cette première ébauche est envoyée à la CPRC. Les différents intervenants effectuent une lecture critique du document. Au vu de celle-ci, ils émettent un premier avis qui débouchera sur une technique qui tient compte de la qualité des renseignements fournis.

II-1-1-2 Raisons d'être d'un protocole :

Le protocole définit les principales étapes d'une étude et encadre sa conduite. Sa rédaction permet de formaliser par écrit les idées émergentes afin de les clarifier.

Il sert également de référence pour les projets faisant appel à de multiples intervenants, facilite la rédaction du rapport final et intervient comme une procédure indispensable pour les demandes de financement et de promotion, d'accord des autorités compétentes et d'avis du comité d'éthique.

II-1-1-3 Les acteurs intervenant dans la rédaction d'un protocole :

L'investigateur reste le maître d'œuvre de la dimension scientifique de son projet, mais la mise en forme rédactionnelle et la mise en œuvre opérationnelle se réalise grâce à la participation d'un nombre important d'acteurs spécialistes dans leur domaine.

Les cliniciens, pharmaciens et biologistes participent à la réalisation clinique, ils sont sollicités pour apporter leur aide afin de déterminer la logistique et le budget prévisionnel de l'étude. La mise en forme méthodologique implique l'ensemble de l'équipe de la CPRC et plus particulièrement la pharmacovigilance, les data managers et les biostatisticiens.

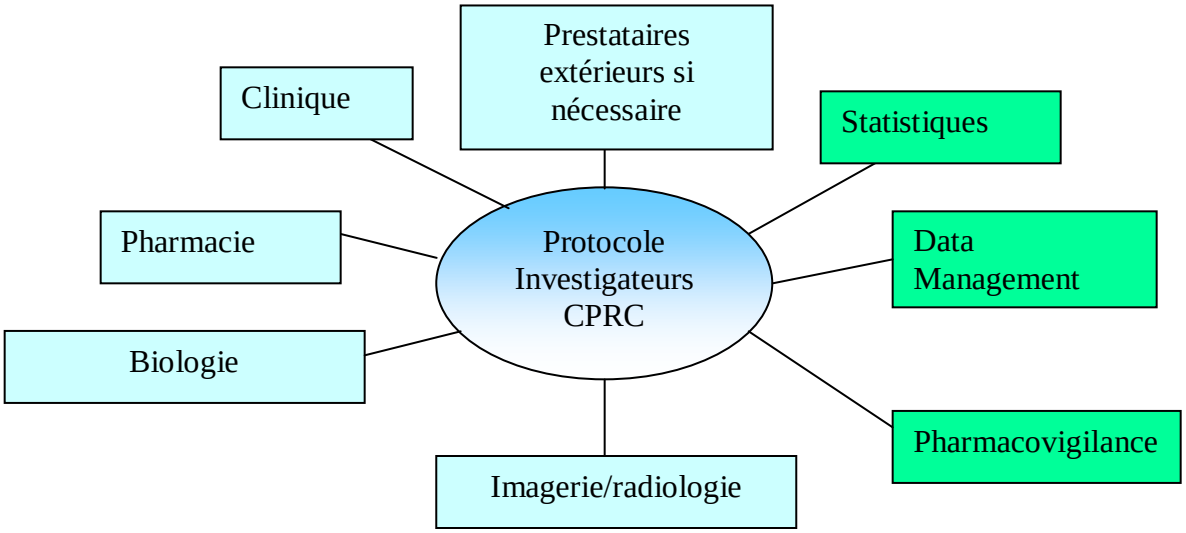


Figure 12 : Les différents acteurs intervenant dans la mise au point d'un projet de recherche clinique.

Afin de déterminer le plan de l'étude, les méthodes statistiques, la taille de l'échantillon et les données à collecter, l'investigateur doit avoir ***une idée précise du projet*** et en particulier :

- ***du sujet de la recherche*** qu'il veut aborder ; il faut cerner non seulement la thématique de recherche mais également un sujet ciblé dans celle-ci (exemple : dans le thème « démence » ciblé le sujet « Etude des troubles cognitifs du sujet âgé ».)

- ***de l'objectif principal et éventuellement secondaire de la recherche***
  (Exemple d'objectif principal : Déterminer la prévalence de la démence de type Alzheimer chez les français de plus de 64 ans.)

- ***des hypothèses de recherche***.
  (Exemple : la prévalence de la démence est-elle identique en France et en Europe ?)

De plus, l'investigateur doit s'interroger sur ***les critères de faisabilité et de qualité*** de la recherche concernant :

- la réalisation de l'étude en termes de recrutement, nombre de sujets disponibles, d'expertises techniques, de temps et de moyens humains et financiers possible ;

- l'intérêt de l'étude et sa rentabilité dans le domaine scientifique;

- l'aspect innovateur de la recherche ;

- l'aspect éthique en termes de respect des bonnes pratiques cliniques et de la déclaration d'Helsinki ;

- la pertinence scientifique et clinique de la recherche. L'investigateur doit s'assurer que le bénéfice apporté par le traitement est suffisamment important et concerne un critère cliniquement pertinent, que la balance bénéfices / effets indésirables est acceptable et que ce résultat est informatif pour les situations de la pratique médicale courante autrement dit le résultat doit être extrapolable.

Tous ces aspects seront débattus avec l'équipe pluridisciplinaire au sein de la CPRC.

II-1-1-4 Plan type et contenu d'un protocole

La mise au point d'un protocole est complexe et demande beaucoup de temps, il s'agit d'un travail qui se doit d'être interactif et multidisciplinaire. Pour mener à bien sa rédaction dans les délais prévus, il est important de prendre en compte tous les éléments intervenants dans l'aboutissement de l'essai notamment les aspects suivants :

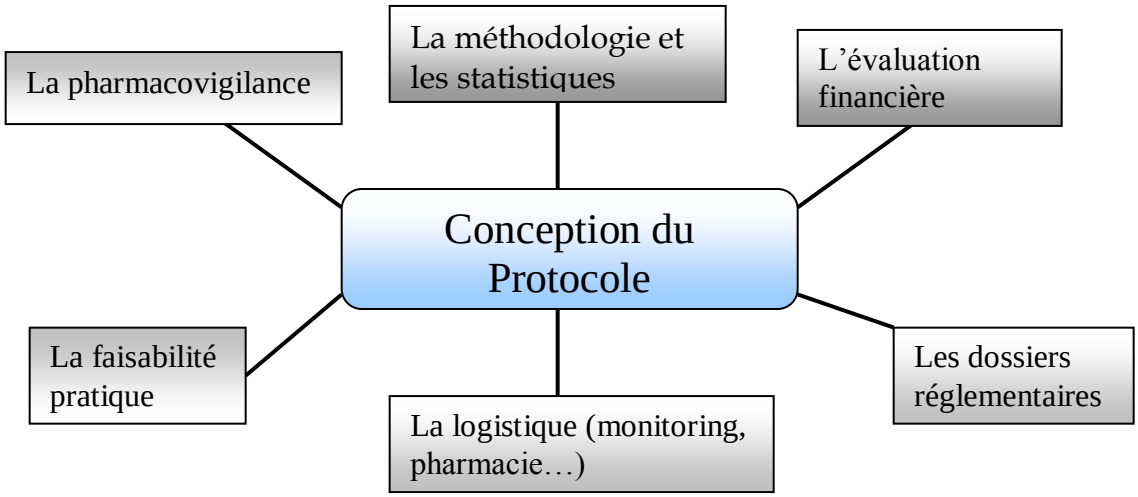


Figure 13 : Eléments à prendre en compte dans la conception d'un protocole

Nous allons présenter les différents chapitres constituant un protocole en précisant l'intervention des acteurs concernés. Pour l'essentiel le contenu est basé sur la table des matières prévue aux « Bonnes Pratiques Cliniques » telle que présentée dans le texte *ICH E6* [30] *(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) adopté par l'European Medicines Agency (EMEA).

1-Présentation du protocole : page de garde :

La page de garde du protocole suit une trame standard, permettant d'identifier l'essai, le promoteur et les investigateurs participant à l'étude clinique. Elle comprend les renseignements suivants :

- le nom du promoteur.
- le titre du protocole, le nom de l'investigateur principal, sa discipline, et le n° de version du protocole permettant de suivre les modifications éventuelles.
- une table des matières.
- une page résumant l'étude comportant la liste des investigateurs, les principales caractéristiques de l'étude, sa durée, le nombre approximatif de patients à inclure, le montant, ainsi que les contraintes légales et le résumé de l'étude.

2-Justification scientifique de l'essai et description générale :

La justification de l'étude doit se fonder sur les connaissances scientifiques internationales les plus récentes sur le sujet. Les références à la littérature et aux données servant de base pour la recherche doivent être précisées.
La nature, l'ampleur et la sévérité du problème que l'on désire étudier ainsi que le fondement et le contexte scientifique de l'essai sont décrits.

2-1 Définition de la maladie ou de l'événement étudié :

L'épidémiologie de la pathologie traitée est décrite. Elle concerne la fréquence, la gravité, les facteurs de risque, les conséquences individuelles et médico-économiques de la maladie ou de l'évènement étudié.

2-2 Connaissances scientifiques actuelles et questions restant en suspens :

Les traitements ou prises en charge déjà existants et leurs limites sont indiqués. Ce chapitre permettra d'argumenter l'alternative médicale.
Le nouveau traitement ou la nouvelle prise en charge thérapeutique est présentée, notamment :

- la dénomination et la description du médicament expérimental,
- l'intérêt pharmacologique et/ou physiopathologique,
- le résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la RBM concernée,
- l'intérêt d'une nouvelle étude.

2-3 L'hypothèse de recherche et les résultats attendus :

Les hypothèses sont plus précises que les objectifs et sont susceptibles de relever d'une évaluation statistique explicite. Les résultats attendus doivent être précisés :

- l'effet recherché est t-il une amélioration de l'efficacité thérapeutique ?
- ou une diminution des effets secondaires ? …

2-4 Le rapport bénéfice/risque :

Le(s) bénéfice(s) (c'est-à-dire le bénéfice escompté pour la société) y compris le(s) bénéfice(s) lié(s) à la méthode du protocole est (sont) expliqué(s).
Il faut également justifier quel(s) est (sont) le(s) risque(s) encourus(s) (les risques prévisibles sont différents des contraintes liées à la réalisation du protocole proprement dite) et émettre un jugement du rapport qui permet de proposer ce protocole à l'étude.

3-Objectifs de l'essai :

Toute étude est basée sur la définition d'objectifs qui doivent être précis, explicites, mesurables et pertinents. Idéalement, un protocole de recherche clinique doit être constitué d'un seul et unique objectif principal. Les objectifs secondaires sont facultatifs et doivent être clairement identifiés en tant que tels.

Ils viennent en réponse aux éléments présentés dans le chapitre *justification scientifique de l'essai* et conditionnent la méthodologie choisie concernant :

- le schéma de l'étude ;
- les investigations et le recueil des données ;
- la population étudiée ;
- les analyses et interprétations des données.

Dans un protocole, il est souvent difficile de discerner l'objectif principal, des objectifs secondaires. Afin de clarifier les idées, nous proposons deux exemples dans le tableau ci-dessous :

	Exemple 1	**Exemple 2**
	Éradication de *Helicobacter pylori* dans la dyspepsie	Antiagrégant dans la prévention cardiovasculaire
Critère de jugement principal	Disparition des symptômes de dyspepsie	Décès + infarctus + Accident Vasculaire Cérébral (AVC)
Critères de jugement secondaires	• Score de sévérité de la dyspepsie (Glasgow) • Score de qualité de vie • Éradication de *H. pylori* • Recours à un traitement antisecrétoire	• Mortalité totale • Mortalité coronarienne • Mortalité cardiovasculaire • Infarctus mortel et non mortel • Infarctus non mortels • AVC mortel et non mortel • AVC non mortels

Tableau 10 : Deux exemples de choix de critères principaux et secondaires.

Cette partie est rédigée avec l'aide des biostatisticiens de la cellule de promotion et des statisticiens de la plateforme du CHU. A partir de l'objectif principal qui établit le critère de jugement principal, les biostatisticiens calculeront le nombre de sujets nécessaires grâce aux formules mathématiques adaptées qui doivent être décrites.

Ils ont à leur disposition un grand nombre d'outils informatiques, papiers, des tables de conversion… Ils se réfèrent à certains livres de biostatistiques, on peut citer comme exemple de référence « *Shein-Chung chow, Jun Shao, Hansheng Wang Sample Size Calculations in Clinical Research* .

4-Plan expérimental utilisé pour répondre à l'objectif :

Les rédacteurs précisent le type d'étude utilisé et ses caractéristiques à l'aide de termes standards :

- **internationale ou nationale,**
- **monocentrique ou multicentrique,**

Une recherche multicentrique par opposition à une recherche monocentrique se réalise sur plusieurs sites, elle permet à l'étude de disposer d'un plus grand échantillon de patients et limite ainsi les biais[2] de sélection géographique, climatique ou ethnique.

- **prospective ou rétrospective,**

Une étude prospective défini les critères et paramètres de l'étude avant le début de la recherche, contrairement à une étude rétrospective où la recherche de liens entre un état de santé présent et un événement antérieur repose sur l'exploitation de document dont la fiabilité ne peut être garantie et expose à des biais de sélection.

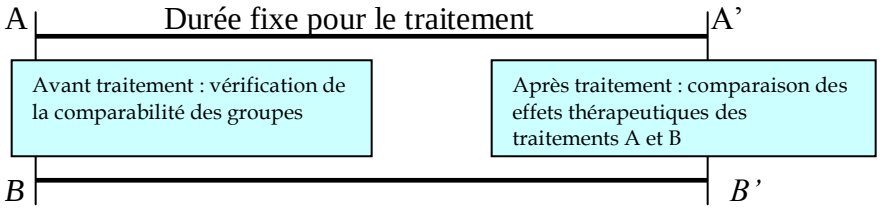
Les rédacteurs indiquent également s'il s'agit d'un essai comparatif visant à démontrer l'équivalence, la supériorité ou l'infériorité d'un médicament expérimental.

Ils précisent si :

- le schéma de l'étude est en groupe parallèle ou en cross over,

Essai en groupe parallèle

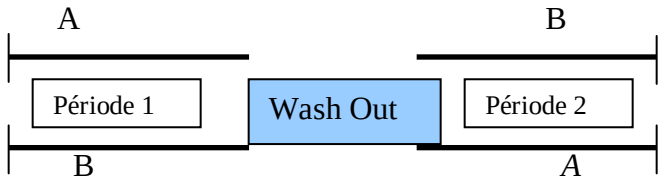
Dans un essai en groupe parallèle, le traitement étudié est comparé à un traitement contrôle (placebo ou traitement actif) à l'aide de deux groupes (A et B sur le schéma) de patients constitués par randomisation de façon contemporaine et suivis en parallèle.



[2] Biais : Un biais est une erreur de raisonnement ou de procédure qui risque de fausser le résultat dans une RBM.

Essai croisé ou en cross over

L'essai en cross over est choisi pour des affections ou des symptômes chroniques et stables, qui n'évoluent pas en cours d'essai, les traitements sont alors sans effet rémanent. Ce schéma est aussi choisi pour étudier de faible population par exemple dans les maladies rares (ex : bébés bulles). Ce schéma permet un gain en effectif mais double le temps de l'étude.



Le Wash out *est la phase de sevrage des traitements de la maladie antérieurs à l'inclusion dans l'essai.*

- **l'essai est contrôlé ou non,**

Un groupe contrôle est indispensable pour valider l'efficacité d'une procédure. En effet si une étude sur un médicament montre quatre vingt dix pourcent de guérison, une approche hâtive pourrait conclure à une efficacité spectaculaire. Si par contre, dans le groupe témoin non traité, le taux de guérison est de cent pourcent, la conclusion sera inverse. Le groupe contrôle peut être composé de sujets ne recevant qu'un traitement inactif, ou de sujets recevant un traitement de référence.

Dans tous les cas, la composition des différents groupes doit être similaire sur des critères de base (âge, sexe, taille, poids…) mais également sur la sévérité de l'affection, le stade de la maladie de sorte qu'à la fin de l'étude les différences éventuelles ne puissent être attribuées qu'au traitement.

- **randomisé ou non,**

L'essai est randomisé lorsque la répartition entre les deux groupes se fait par tirage au sort. Elle a pour but de répartir de la façon la plus équitable possible, tous les facteurs de variabilité entre les deux groupes traités. De sorte que la différence observée ne soit attribuable qu'à une différence d'effet pharmacologique.

- **en aveugle (simple ou double) ou en ouvert.**

Il est préférable lorsque cela est possible, que le sujet ignore à quel groupe il est assigné et s'il reçoit par exemple une molécule active ou un placebo, on parle alors d'un **simple aveugle.** Lorsque l'expérimentateur ignore également à quel groupe est assigné le sujet, on parle **d'étude en double aveugle**. Lorsque le patient et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance au groupe, on dit que **l'étude se réalise en ouvert**.

5 – Population étudiée :

5–1 Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion permettent de définir de façon non équivoque les patients à inclure dans l'étude en termes de caractéristiques démographiques, de stade ou de forme clinique de la maladie à étudier. Il faut toujours avoir à l'esprit que l'extrapolation des résultats ne pourra se faire qu'à partir de cette population.

5 –2 Critères de non inclusion :

Les critères de non inclusion sont nécessaires pour ne pas inclure dans l'étude des sujets :

- chez qui le protocole ne pourrait pas se dérouler dans des conditions acceptables par exemple pour des patients dont on suppose qu'ils ne seront pas compliants au traitement ou au suivi,

- ou qui présenteraient des contre-indications aux conditions prévues dans le protocole. C'est dans ce cadre que se situe la clause d'ambivalence pour un essai clinique: il faut s'assurer que le sujet ne présente aucune contre-indication à être inclus dans l'essai.

Ces critères sont à détailler exhaustivement de façon à ce qu'il n'existe aucune difficulté sur la décision à prendre lors de l'inclusion des sujets.

Dans ce chapitre sera également précisé, en fonction du type d'étude:

- la description de la méthode de randomisation :

Idéalement, les participants devraient être assignés aux groupes de comparaison de l'essai sur la base d'un processus aléatoire (au hasard) caractérisé par l'imprévisibilité. Les rédacteurs doivent spécifier la méthode utilisée pour la production de la séquence, telles que des tables de nombres aléatoires ou un générateur de nombres au hasard par ordinateur.

- Méthode mise en œuvre pour assurer la randomisation

Une attribution décentralisée ou effectuée par un tiers est particulièrement souhaitable. La plupart des approches correctes de non-divulgation d'allocation comprennent une participation externe. Le recours au service de pharmacie ou à un système de randomisation téléphonique sont deux techniques courantes. Quand un recours externe n'est pas possible, une excellente méthode de non-divulgation consiste à utiliser des conteneurs numérotés. Les traitements (souvent des médicaments) sont placés dans des conteneurs scellés, identiques et numérotés de façon séquentielle selon la séquence d'allocation. Joindre les attributions dans des enveloppes scellées opaques, numérotées de façon séquentielle, peut être une bonne façon de dissimuler la séquence d'allocation.

6 -Traitements à l'essai / randomisation :

Le pharmacien en collaboration avec le médecin de pharmacovigilance rédige ce chapitre du protocole. Il comprend la description du produit à l'étude et/ou du placebo. Pour le médicament, le pharmacien indique :

- la formulation,
- le schéma thérapeutique,
- le mode d'administration,
- le conditionnement,
- l'étiquetage,
- le stockage,
- la modalité d'allocation et les précautions d'emploi.
- le RCP est joint en annexe (ou BI).

Ce chapitre indique également le nombre de patients dans chaque groupe et donne des indications sur la randomisation concernant la préparation et la technique d'attribution des groupes.

Concernant la méthode de mise en insu, le protocole doit préciser qui détient l'information sur le bras d'appartenance du patient et les modalités de contact (liste de randomisation, conservation des listes et/ou enveloppes)

7 -Traitements concomitants :

Cette partie est également à rédiger avec le pharmacien et le pharmacovigilant, ils listent les médicaments autorisés ou non pendant l'étude et précise les durées de traitement acceptées.

Exemple extrait d'un protocole :

Traitements autorisés :

S'agissant d'un protocole d'exploration physiopathologique et non thérapeutique, les patients pourront participer à l'étude quels que soient leurs traitements. Cependant la prise de traitement modifiant le bilan lipidique sera notifiée et pour ne pas risquer de fausse interprétation du bilan lipidique il pourra être demandé une interruption du traitement de 21 jours pour les statines et de 45 jours pour les fibrates, avant l'exploration.

8-Investigations :

Ce chapitre fait référence aux différents examens et mesures d'observance, d'efficacité et de tolérance :

- cliniques,
- para cliniques,
- dosages biologiques,
- questionnaires (scores, échelles…) spécifiques ou non de l'étude mais utilisés dans l'étude.

9-Suivi des sujets :

L'organisation du suivi est décrit ainsi qu'un récapitulatif des différents examens qui seront effectués à tous les sujets.

Les sujets inclus dans l'étude doivent être tous surveillés de la même façon sans exception et régulièrement jusqu'à la fin de l'étude. Le rythme, la nature et la longueur totale du suivi doivent être prévus pour chaque patient.

Les non respects de la recherche comportent les inclus à tort, les sujets qui n'ont pas suivi totalement le protocole (arrêt momentané ou définitif, retrait de consentement…) et les personnes perdus de vue. Il est indispensable de prévoir l'attitude à adopter vis à vis des deux premières catégories (inclus à tort, arrêt prématuré du protocole), et de recenser les motifs de non respect du protocole.

Il est également important pour minimiser les biais qu'il y ait le moins possible de perdus de vue : il est alors nécessaire de prévoir dans le protocole une procédure de relance et de recherche d'information pour ces sujets.

Tableau 11 : Exemple de tableau de suivi des sujets

	Visite 1 : 1er mois	Visite 2 : 2ième mois	Visite3 : 3ième mois
Consentement éclairé	X		
Consultation	X	X	X
Prise de sang	X		X
Remise des traitements	X	X	

10-Evènements intercurrents :

Cette partie est à rédiger en collaboration avec un pharmacovigilant, les points suivant seront abordés :

- Effets ou évènements indésirables :

Les définitions des évènements ou effets indésirables, des effets ou évènements graves attendus et inattendus, leurs relations avec la procédure du protocole et leurs modalités d'enregistrements sont décrites.

- Comité de surveillance de la sécurité des données :

Ce comité a un rôle de conseil par des experts ne participant pas à l'essai. Ses modalités d'intervention sont rappelées.

- Rapport annuel de sécurité :

La réglementation concernant la rédaction, la soumission aux autorités compétentes et la rédaction du rapport annuel de sécurité sont rappelées.

11-Recueil des données :

Ce chapitre décrit les méthodes de collecte et de traitement des données ainsi que leur contrôle qualité et la déclaration du fichier de données à la CNIL dont la mission est une évaluation technique et informatique du projet.

12-Contrôle qualité :

Dans ce cadre, sont détaillées les modalités de réalisation des monitorings par les ARC de promotion ainsi que les audits internes et les audits possibles par les autorités de tutelle.

13-Analyses statistiques :

Elles sont prévues et décrites dans le protocole, elles portent sur l'ensemble des patients évaluables et inclus en respectant la randomisation (analyses en intention de traiter/per protocole).

Lorsque la méthode choisie est l'analyse en **intention de traiter**, tous les participants à l'étude restent étudiés dans le groupe auquel ils ont été assignés, même s'ils n'ont pas entièrement achevé le protocole contrairement à une analyse per protocole.

Une recherche correctement menée doit permettre de répondre à la question posée, formulée sous forme d'hypothèses, avec un degré d'incertitude minimal. Pour atteindre cet objectif, de nombreuses procédures statistiques ont été élaborées ; elles permettent de calculer, au moment de la rédaction du protocole de l'essai, le nombre de sujets à inclure, en tenant compte de différents paramètres inhérents à l'étude conduite.

Ainsi, le nombre de sujets à inclure sera d'autant plus important que la différence à mettre en évidence entre les groupes comparés sera petite ou que la mesure du critère d'évaluation sera variable

entre les sujets. Ce nombre dépendra également des spécificités mathématiques, des hypothèses testées et des risques d'erreurs acceptés. Ce sont les biostatisticiens qui calculent le nombre de sujets nécessaires et déterminent la représentativité de l'échantillon de la population cible.

Au CHU de Nantes, les investigateurs réalisent les pré requis à l'élaboration d'un protocole statistique. Puis ils ont un premier entretien avec les biostatisticiens de la CPRC afin d'échanger sur le projet en termes de pertinence scientifique et de faisabilité technique. La cellule de méthodologie de bio statistique leur propose un projet adapté au programme de recherche.

Ils présentent les éléments nécessaires au calcul de la taille d'échantillon, pour cela sont indiqués :

- les effets importants cliniquement significatifs,
- la différence à partir de laquelle l'interprétation des résultats et par conséquent les décisions et actions à mener seront modifiées,
- les variabilités qui peuvent être attendues dans les observations,
- les risques d'erreurs dans les conclusions qui peuvent être pris soit par défaut, soit par excès.

Les formules et références statistiques utilisées varient en fonction du test utilisé pour la comparaison.

14-Aspects éthiques/réglementaire

Ce chapitre aborde les aspects éthiques et réglementaires concernant :

- *les risques, bénéfices et contraintes* pouvant avoir lieu au cours de la recherche,

- *l'autorisation du CPP,*

Il est rappelé que le promoteur s'engage à soumettre le projet à l'avis d'un CPP. Les informations communiquées à celui-ci portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

- *Le Consentement éclairé et la note d'information,*

Il est rappelé que les patients doivent avoir reçu une information complète concernant la nature de l'étude, les risques et bénéfices associés à l'étude, les effets secondaires de la procédure mise en place dans le protocole sur les traitements médicaux et sur tous les aspects pertinents relatifs aux procédures.
La lecture de ces documents est effectuée par l'équipe de la CPRC. Dans certains cas, un avis de groupe d'associations d'usagers peut être sollicité.

- *La période d'exclusion :*

La loi du 20 décembre 1988 (dite loi Huriet-Sérusclat) avait institué un fichier national des sujets volontaires sains ou de patients volontaires pour une recherche sans rapport avec l'état pathologique. La loi de Santé publique d'août 2004 a élargi la possibilité d'inscrire dans ce fichier, sur demande du CPP, tout participant à une recherche.

Cette inscription est effectuée par l'investigateur et a comme objectif d'assurer la sécurité des personnes. Elle permet notamment de s'assurer que le patient respecte bien la période d'exclusion (période pendant laquelle une personne ne peut participer à un autre essai) et que le plafond de l'éventuelle indemnisation est bien respecté.

- *Les indemnités :*

La loi française pose en principe général qu'il n'y a pas de contrepartie financière pour les participants à une RBM, hormis le remboursement des frais exposés liés à la recherche (exemple : frais de transport). Toutefois, il est possible de verser aux participants à la recherche une indemnité de compensation des contraintes subies aux conditions suivantes :

- l'indemnité est versée par le promoteur,
- le montant annuel de l'indemnité est plafonné par arrêté ministériel (actuellement il est de 4 500 euros calculé sur mois).

Le montant de l'indemnité ainsi que les modalités d'indemnisation des personnes doivent être communiqués au CPP qui donnera un avis sur ces deux points. Le versement d'une telle indemnité est interdit pour les personnes vulnérables (enfants, personnes sous tutelle…).

- *CNIL Anonymat*

Le fichier informatique utilisé pour réaliser une recherche en enregistrant les données des patients doit faire l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL en application de la loi « informatique et libertés ». Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur, et le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

- *Audit*

Il s'agit d'un contrôle interne ou réalisé par les autorités de tutelle dans le but d'évaluer la recevabilité des données cliniques, de vérifier le respect de la législation et l'absence de fraude.

- *Archivage*

Cette partie aborde les modalités d'archivage des cahiers d'observation et des autres documents de l'étude. En Europe, la durée d'archivage des documents des essais cliniques par le promoteur est de quinze ans. La documentation relative à la fabrication des différents lots de médicaments doit être conservée, selon l'union européenne, au moins deux ans après la fin de l'étude.

15-Rapport /Publication :

L'investigateur coordonnateur n'a pas le droit de publier les résultats de l'étude sans l'autorisation écrite préalable du promoteur, lequel ne pourra refuser son accord de manière abusive.

16-Evaluation budgétaire :

Une première évaluation budgétaire est réalisée par l'ARC de promotion puis une grille budgétaire est établie à l'aide des différents intervenants de l'essai clinique afin que le budget soit cohérent avec la faisabilité du projet de recherche clinique.

17-Références bibliographiques :

Les références bibliographiques sur lesquelles s'appuie la recherche doivent être mentionnées.

18-Annexes

Les documents à mettre en annexe sont :

- La liste des investigateurs,
- Un résumé du protocole,
- La lettre d'information,
- Le formulaire de consentement de participation,
- Le protocole détaillé des investigations,
- Les scores, échelles, questionnaires et classifications,
- Le RCP du produit,
- Le cahier d'observation,
- L'avis du CPP,
- Le certificat d 'assurance.

II-1-1-5 Finalisation du projet / le financement.

II-1-1-5-1 Financement de la recherche : enveloppe des Missions d'Enseignement de Recherche, de Recours et d'Innovation (MERRI).

Le financement de la recherche à l'hôpital se fait via la tarification à l'activité (T2A) pour les activités de soins, autrement dit les ressources sont calculées à partir d'une mesure de l'activité produite.

Le financement institutionnel de l'hôpital dans **sa mission de recherche** est hors T2A et se fait via l'enveloppe MERRI. L'accroissement des responsabilités du promoteur et de l'investigateur implique l'intégration de tous les coûts liés à la réalisation pratique de l'étude (méthodologie, coûts des ME…) [24]

Avec l'arrivée de la T2A dans les hôpitaux, le mode de financement de la recherche par le biais de l'enveloppe MERRI a été modifié :

Il se divise actuellement en plusieurs parties :

⇒ **un socle fixe**, forfaitaire, incompressible destiné à couvrir les charges minimales nécessaires pour assurer des missions de recherche, d'enseignement, de référence et d'innovation.

⇒ **une part modulable**, attribuée sur la base d'indicateurs simples, pertinents et reconnus par tous les établissements : « logique de résultats »
SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques) est un logiciel national de gestion des publications hospitalières calculant un indicateur quantitatif et qualitatif s'appuyant sur la production scientifique. Le score SIGAPS attribué à l'établissement sert de calcul pour déterminer une partie du financement MERRI lié à la recherche.
De plus le logiciel de Système Informatique de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques (SIGREC) commun à tous les établissements hospitaliers gérant les informations inhérentes à chaque étude doit permettre de limiter la double saisie et permettre un partage de données sécurisées. Ce logiciel est un indicateur complémentaire du logiciel SIGAPS, qui permet au ministère d'indexer la part modulable des MERRI sur l'activité de recherche clinique.

⇒ **une part variable**, correspondant à des financements attribués aux établissements sur appels à projets (PHRC, Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC)…) ou destinés à financer des structures identifiées (CIC…). Cette part s'inscrit dans une logique de compétition.

II-1-1-5-2 Evaluation budgétaire d'un projet et recherche de financement :

L'un des écueils majeurs à la concrétisation d'un projet de recherche est l'obtention d'un financement complet. La recherche représente un coût et une évaluation budgétaire exhaustive indispensable pour espérer obtenir des résultats fiables.

L'évaluation budgétaire d'un projet est une étape critique et l'adéquation des financements aux besoins est un préalable indispensable au bon déroulement de l'étude, qui ne doit pas être un surcoût pour les malades et la société. La majorité des activités de recherche n'existerait pas sans les financements publics, privés ou industriels. Au CHU de Nantes lorsqu'un ARC prépare un dossier de financement, plusieurs possibilités sont envisageables :

⇒ le financement peut se faire par **positionnement sur un appel d'offres** (PHRC/STIC/Appels d'Offres Internes (AOI)/Appels d'Offres Externes (AOE)) : le protocole est déposé à l'un des appels d'offres et le projet est évalué par un comité scientifique indépendant.

⇒ le financement peut être **externe** (industrie, mécénat), dans ce cas l'évaluation du protocole se fait par le bureau restreint du comité scientifique de la DRCI de Nantes pour obtention de l'accord de promotion.

II-1-1-5-2-1 Positionnement sur un appel d'offres

A cette étape de promotion, intervient la DRCI, il s'agit d'une structure d'appui à la recherche du CHU de Nantes. Quatre principaux types d'appels d'offres sont gérés par cette structure qui aide les équipes hospitalières à répondre aux appels d'offres nationaux et locaux.

Tableau 12 : Calendrier des quatre principaux AO gérés par la DRCI [34]

	PHRC		AOI	STIC
Fréquence	National 1 fois/an Résumé du projet : début décembre Dépôt du projet complet : début janvier Réponse en Mars	Inter-régional 1 fois/an Résumé du projet : fin novembre Dépôt du projet complet : début janvier Réponse en Mars	1 fois/an Dépôt du projet en juin Réponse en septembre	1 fois/an **Hors cancer** : 1ère phase : recensement des techniques début novembre. 2ème phase : dépôt des projets en janvier **Cancer** : dépôt des projets début janvier Réponse au printemps
Thématiques	Définies par le ministère	Aucune thématique définie. Cependant il est exclu de présenter un projet cancer, VIH, VHC, VHB	Aucune thématique définie	**Hors cancer** : définies après la phase de recensement **Cancer :** Sur lettre d'intention
Enveloppe budgétaire (par projet)	Entre 50 et 800Keuros	Jusqu'à 300Keuros	Jusqu'à 40 Keuros	**Non plafonné**

1 Keuros = 1000 euros

- **Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique :**

Depuis 1992, la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) du ministère de la santé lance un appel à projets de recherches permettant aux équipes hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir leurs financements. L'affichage de thématiques spécifiques permet un pilotage national en fonction des priorités de santé publique. Ce programme est scindé en deux volets :

- **un appel d'offres national** (PHRC national cancer et hors cancer)
- **un appel d'offres inter-régional** (PHRC inter-régional)

Quel que soit le type de PHRC, le passage par la DRCI du CHU de Nantes est une étape obligatoire, elle effectue les vérifications nécessaires s'attachant tant au respect du formulaire de présentation du dossier qu'au nombre de pièces à transmettre.

Elle a également pour mission de transmettre les projets à la DHOS ou à l'Institut National du Cancer (INCA) s'il s'agit d'une étude de cancérologie.

La DRCI intervient à la fin de l'expertise, lorsque les dossiers ont été reçus. Elle reçoit un courrier officiel de la DHOS et transmet le résultat au porteur du projet.

- Objectif :

Cet appel d'offres a pour mission de financer l'évaluation d'innovation pour les équipes hospitalières notamment l'évaluation :

- d'un nouveau traitement par un essai prospectif, comparatif et randomisé,
- de procédés diagnostiques, de marqueurs(…),
- de thérapeutiques innovantes,
- de méthodes d'apprentissage.

Il a également pour but de booster le développement des domaines d'excellences des différents CHU :

- la greffe de rein et la cardiologie à Nantes
- la neurologie (sclérose en plaque) à Rennes (…)

En 2009 dans le Grand Ouest, avec trente cinq projets retenus et financés, notre région se place pour le PHRC national en deuxième position derrière l'île de France.

Tableau 13 : Répartition national des PHRC en 2009 (source : site internet de la DiRC)

PHRC National	Hors cancer	Cancer	Total
Ile de France	87	24	111
Grand Ouest	31	4	35
Sud méditerrannée	15	6	21
Rhônes Alpes	14	5	19
Nord Ouest	9	6	15
Sud Ouest/Outremer	11	3	14
Est	9	4	13

- Caractéristiques :

  - Un appel d'offres national
  - Le PHRC national cancer

La thématique « cancer » du PHRC fait l'objet d'un appel à projets exclusivement national. Sa gestion est depuis 2005, organisée en association avec l'INCA. Il est financé par le ministère de la santé via un prélèvement sur dotation budgétaire.
L'INCA a pour vocation de mettre en œuvre et de coordonner les actions de recherche en cancérologie et notamment de renforcer la recherche clinique, en cohérence et complémentarité avec l'action des cancéropôles.

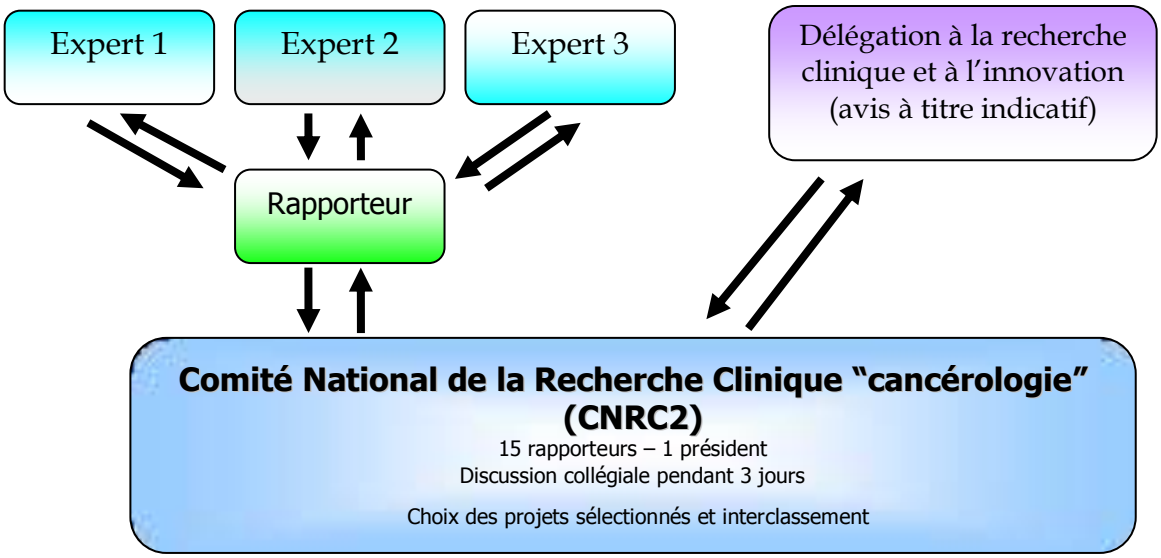


Figure 14 : Procédure d'évaluation des projets soumis au PHRC cancer.

Depuis 2009, une nouvelle procédure prévoit une présélection des projets cancer par l'INCA sur lettre d'intention. Elle comprend :

- un bref descriptif de la justification de l'étude ;
- les éléments permettant de juger de la faisabilité du projet ;
- la liste prévisionnelle des équipes associées ;
- le budget envisagé ;
- les publications établissant l'expertise de l'investigateur coordonnateur.

Cette lettre permet d'optimiser la gestion de l'organisation des expertises et très tôt une première réorientation des projets.

L'investigateur coordonnateur adresse à l'INCA cette lettre accompagnée d'une copie pour la DRCI.

Le CNRC2 sélectionnera sur cette base les projets qui feront l'objet de la deuxième phase d'expertise. Seuls les investigateurs coordonnateurs bénéficiant d'un avis positif seront invités à adresser leur projet définitif et complet via les DRCI.

➢ Le PHRC national hors cancer

Le PHRC national hors cancer est géré par la DHOS et porte sur des thématiques spécifiques annuelles adaptées aux besoins de la santé. Parmi les thématiques hors cancer qui ont été choisies en 2009, on peut citer les thèmes suivants :

1. Maladie d'Alzheimer
2. Santé mentale et autisme
3. Maladies infectieuses
4. Pédiatrie
5. Maladies chroniques
6. Maladies rares
7. Fin de vie et soins palliatifs.

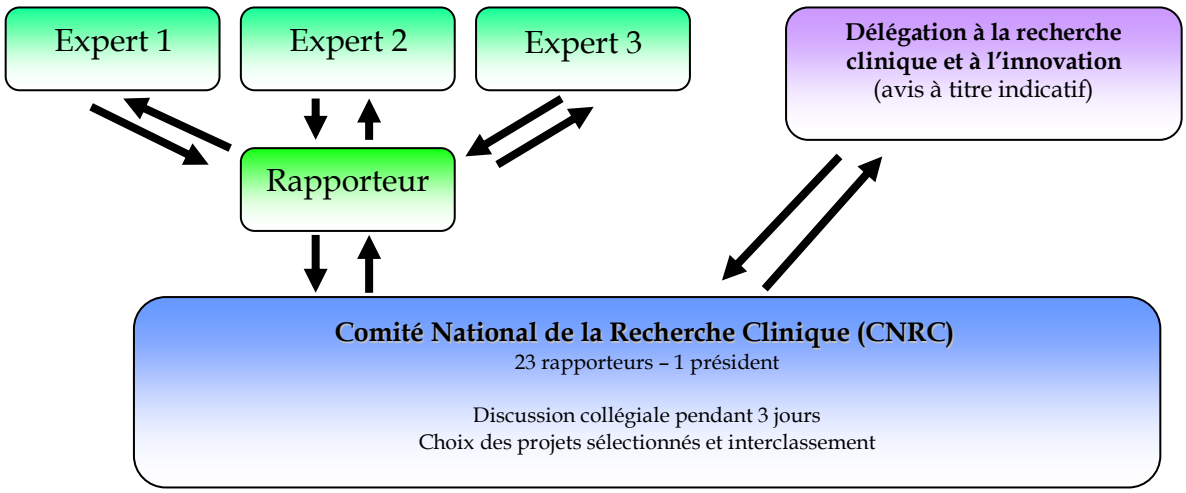


Figure 15 : Procédure d'évaluation des projets soumis au PHRC national.

Un Comité National de Recherche Clinique (CNRC) placé auprès du directeur de la DHOS, examine l'éligibilité des projets pour un financement par le PHRC.

Pour chaque dossier, l'avis de deux à trois experts indépendants est recueilli, puis un rapporteur présente la synthèse de ces expertises auprès du comité.

Après avis des rapporteurs et débat, le CNRC propose au ministre chargé de la santé la liste des dossiers et des financements à retenir.

- Un appel d'offres inter-régional

Le PHRC inter-régional est géré par la DIRC depuis sa création en 2006 et porte sur des thématiques laissées à leur libre choix, cependant en 2009 il s'est avéré que les projets dont les thématiques étaient les mêmes que ceux du PHRC national n'étaient pas prioritaires pour l'appel à projet inter-régional (API).

La procédure de gestion de l'API est guidée par un principe unique qui est de garantir l'excellence scientifique.

La DIRC assure également un accompagnement des investigateurs aux différents stades de la construction des protocoles :

⇒ en amont, elle informe les investigateurs sur la procédure de gestion du PHRC,
⇒ elle assure un appui opérationnel par le biais du réseau méthodologie-biostatistique de la DIRC.
⇒ elle assure également un retour auprès des investigateurs suite à la sélection des projets.

Concernant l'évaluation des projets déposés, elle suit la procédure suivante :

1. Soumission d'une lettre d'intention

A partir de 2009, le dépôt de la lettre d'intention s'effectuera en se connectant à internet sur le site de la DIRC dont le lien est le suivant : www.dirc.hugo.org rubrique Appels d'Offres API 2010.

2. Soumission du projet de recherche

Chaque investigateur doit rédiger son projet avec l'aide de la DRCI qu'il devra envoyer par mail à la DIRC.
Chaque dossier sera composé du protocole et du formulaire de résumé spécifique à l'API. Un dossier présenté à l'API ne peut être présenté parallèlement au PHRC national, cette vérification est de la responsabilité des DRCI.

3. Expertise des projets

Le dossier du projet sera analysé par deux experts hors inter-région désignés en relation avec la thématique (par exemple pour un projet concernant l'insuffisance cardiaque, un expert spécialisé en cardiologie sera choisi).

Pour des raisons d'impartialités des experts, un accord avec les DIRC du Nord et de l'Est a été mis en place, ainsi les projets de Nantes sont évalués par des experts de la région Nord-Est. Ceux-ci émettent un avis, puis deux rapporteurs de la commission d'évaluation scientifique (CES) de la DIRC analyseront les dossiers complets et rédigeront un rapport de synthèse des expertises externes anonymisées.

3. Sélection des projets financés

Le Comité d'Evaluation Scientifique (CES) assurera la sélection des projets. La note moyenne des quatre expertises est présentée pour chaque dossier. Si elle est inférieure à la moyenne, le dossier n'est pas analysé en séance. Chaque rapporteur présente en séance sa synthèse et sa note.

Enfin les membres de la CES délibèrent et sélectionnent les projets.

4. Publication des résultats

La DiRC assurera l'envoi des projets sélectionnés au Ministère (DHOS) et informe les DRCI et chaque investigateur des résultats de l'API. [19]

○ ***Les STIC***

Les STIC sont des programmes ministériels de soutien aux innovations coûteuses qui permettent chaque année, au titre de la promotion du progrès médical, de financer des projets d'ampleur national, validés en amont par la recherche clinique et présentant un impact potentiel sur le système de soins.

Pour soutenir et accompagner les équipes médicales qui souhaitent mettre en œuvre et porter des projets de recherche d'évaluation médico-économique, le CHU de Nantes s'est doté d'une cellule d'innovation. [31]

Les évaluations médico-économiques permettent de compléter le développement clinique des innovations thérapeutiques ou diagnostiques.

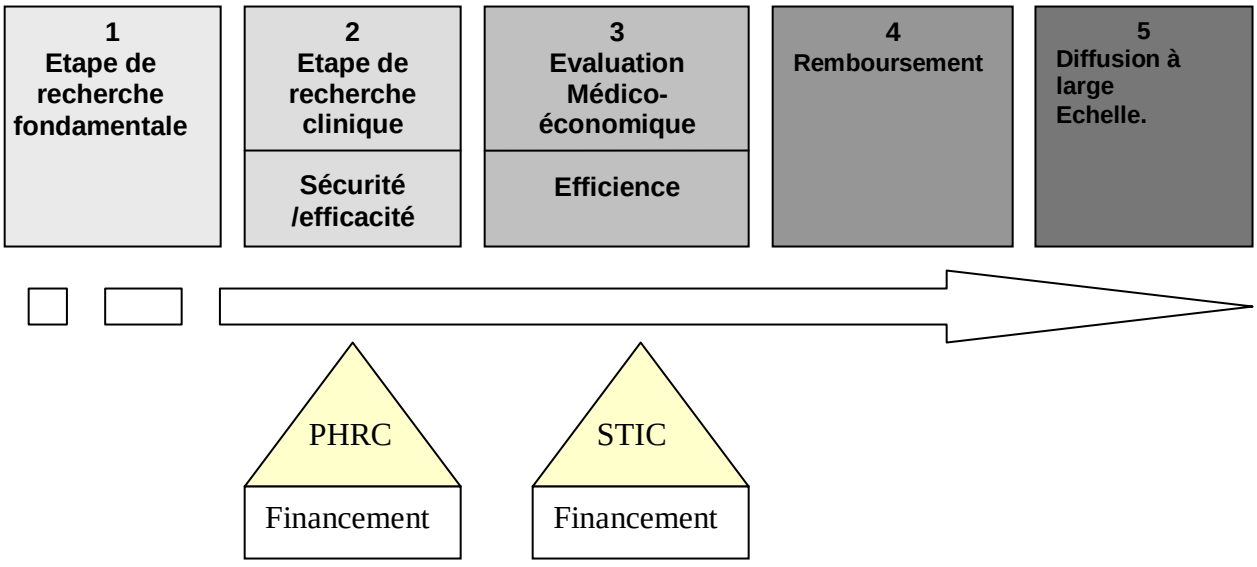


Figure 16 : Place de l'évaluation médico-économique dans le cycle de l'innovation.

L'évaluation médico-économique consiste à identifier, mesurer, évaluer, comparer, les coûts et les conséquences médicales des stratégies considérées. Le choix du ou des comparateurs varie selon le contexte. Il s'agit le plus souvent de la méthode de référence.

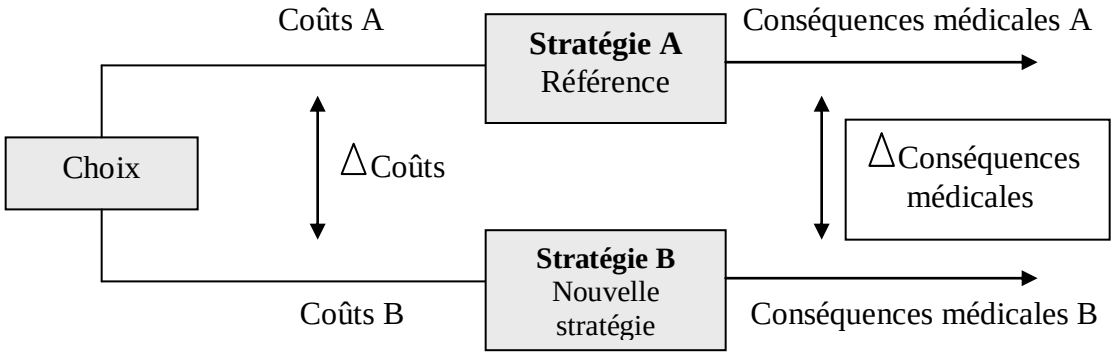


Figure 17 : Principe méthodologique de l'analyse médico-économique.

Les STIC ont également comme but d'aider à préciser la place, les conditions d'utilisation, d'organisation des innovations dans le système de soins hospitaliers et apporter une aide à l'organisation des soins.

Ils permettent de contribuer à promouvoir la structuration et l'organisation en vue de permettre l'émergence de consensus et de bonnes pratiques.

Comme le PHRC, celui-ci se divise en deux volets : **Le STIC cancer et hors cancer**. Les programmes de STIC sont coordonnés par la DHOS pour la thématique hors cancer et par l'INCA depuis 2005 pour la thématique Cancer. [47]

- *Le STIC hors cancer*

La DHOS coordonne le programme de STIC hors cancer, avec dans un premier temps un recensement, puis un appel à projets et enfin une sélection finale des projets retenus.

La procédure suit la chronologie suivante :

1ère phase : recensement et identification des priorités des établissements :

La DHOS par voie de circulaire, réalise un recensement des techniques innovantes, coûteuses hors champs de la thématique du cancer en vue de préparer l'appel à projets du programme national de soutien.

Ce recensement peut concerner des dispositifs médicaux, des techniques diagnostiques (examens de laboratoire, imagerie, explorations fonctionnelles…), des techniques thérapeutiques et de prise en charge médicale ou chirurgicale. En revanche, les médicaments ne sont pas concernés par ce recensement.

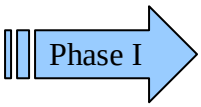
2ème phase : Appel à projets :

La DHOS par voie de circulaire, réalise l'appel à projets du programme national de soutien.

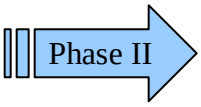
➢ *Les STIC cancer*

Le STIC cancer est un appel à projets relatif au programme de soutien des techniques innovantes, coûteuses en cancérologie hors médicaments. Tous les axes de la cancérologie peuvent être abordés dans la mesure où les projets s'inscrivent dans le domaine des **techniques innovantes diagnostiques ou thérapeutiques**, validées cliniquement.

La procédure se déroule en deux temps :



Une présélection des projets est effectuée sur la base d'une lettre d'intention envoyée à l'INCA. Elle comprend un bref descriptif de la technique innovante et la description des grandes lignes du projet envisagé concernant les éléments permettant de déterminer sa faisabilité, le budget prévisionnel…
Puis le projet est sélectionné ou non par le comité d'évaluation scientifique.



Le projet est finalisé, il intègre obligatoirement un objectif médical et économique. Pour être sélectionné, chaque dossier doit comporter :

- le protocole incluant l'évaluation médico-économique de l'innovation concerné,
- l'engagement du directeur de chaque établissement,
- la fiche signalétique du projet,
- l'annexe financière,
- le synopsis du protocole.

Chaque projet est analysé via une expertise scientifique et collégiale. Parmi ces experts, figurent un expert compétent en économie de la santé et un expert francophone étranger.
Ils disposent pour l'analyse, d'une grille validée à cet effet par la commission d'évaluation scientifique. Les membres de cette commission sont les rapporteurs des expertises externes. Ils établissent une liste hiérarchisée des projets les plus pertinents afin qu'elle soit proposée au Président du conseil d'administration de l'INCA. Enfin, il propose les projets retenus au ministère chargé de la santé.

Pour l'année 2009, quatre dossiers ont été retenus aux résultats STIC du volet cancer dont les thématiques sont les suivantes :

- la chirurgie innovante (chirurgie robotisée des cancers de la prostate),
- destruction localisée des tumeurs hépatiques et pulmonaires (procédé percutané par microonde),
- la place du TEP Scan de la détection des métastases osseuses des cancers prostatiques,
- les apports du marqueur moléculaire (K-ras) dans la prédiction de la réponse aux traitements des cancers bronchiques non à petites cellules, avancées.

- **Les Appels d'Offre Internes (AOI)**

Les AOI, sont gérés par la direction générale et la DRCI. Ils viennent souvent en appui à d'autres financements tels que le PHRC.

Au CHU de Nantes pour l'année 2010, un appel à projets a été lancé sur l'émergence et la maturation de projets de recherche clinique. Il a pour objectif de permettre le financement d'études pilotes ou d'études biomédicales dont les investigateurs sont de jeunes cliniciens chercheurs n'ayant jamais coordonné d'étude clinique.

⇒ **Sélection :**

Chaque dossier sera évalué par deux experts extérieurs à l'établissement. Le classement final sera effectué par le comité scientifique de la DRCI. Quatre lauréats seront sélectionnés.

⇒ **Composition du dossier**

Le dossier doit être constitué du protocole au format standard pour soumission aux autorités et/ou CPP, d'une demande de budget dont la fiche est fournie par la DRCI et d'un Curriculum Vitae du porteur du projet.
Les demandeurs peuvent bénéficier d'un soutien logistique de la cellule de promotion, de la DRCI, ainsi que de la plateforme de biométrie et du CIC.

- **Les Appels d'Offres Externes (AOE)**

Les projets de recherche peuvent être financés en réponse à des AOE. Les établissements publiques tel que l'INSERM, les associations de patients, les ligues, et fondations (…) sont de précieux partenaires pour le CHU au travers de leurs aides financières. Une liste comprenant tous ces appels d'offres (l'Agence Nationale de la Recherche, l'INCA, La fondation de France, la ligue contre le cancer…) est tenue à jour par les assistantes administratives de la CPRC.

Ils attribuent des fonds d'aide à la recherche sous forme de subventions. Les projets sont évalués par leur propre comité de sélection. L'aide financière qu'ils accordent peut permettre de financer des équipements, du personnel spécifique à la mise en place du projet... .

II-1-1-5-2-2 Autres possibilités de financement :

➢ *L'industrie pharmaceutique*

Le financement peut être apporté par des contrats de collaborations avec les laboratoires pharmaceutiques.
Les enveloppes dégagées de la partie « honoraires » des protocoles industriels lorsque le financement issus des divers appels d'offres est insuffisant est également une source indirecte pour compléter le budget d'une étude.

➢ *Les mécénats*

Le mécénat est l'un des outils d'action des entreprises engagées dans des démarches de responsabilité sociétale, c'est-à-dire d'engagement auprès de la société civile.
Il s'agit d'un soutien matériel et/ou financier sans contrepartie directe. Le cadre juridique de ces actions est celui de la Loi sur le mécénat du 01/08/03. Le principe est que les dépenses de mécénat effectuées par les entreprises ouvrent droit à une diminution d'impôt égale à soixante pourcent des versements à hauteur de cinq pour mille du chiffre d'affaire hors taxes de l'entreprise.

Pour l'ensemble des financements hors appels d'offres, la sélection des protocoles dont le CHU de Nantes est promoteur, s'effectue par la DRCI, et plus exactement par :

- deux rapporteurs de la DRCI ;
- deux personnes extérieures à la DRCI ;
- l'expertise d'un statisticien méthodologiste ;
- l'avis d'un pharmacien.

Les experts de la DRCI émettent un rapport d'expertise scientifique du projet de recherche clinique dont les points abordés sont les suivant :

- <u>la pertinence clinique</u> :

Les experts doivent déterminer si la question posée présente un réel intérêt clinique et/ou scientifique et si la réponse à cette question peut avoir des retombées sur la pratique clinique et/ou en termes de santé publique.

- <u>l'originalité du projet</u> :

Ils ont pour mission d'évaluer si les résultats escomptés et/ou la méthodologie de l'étude peuvent apporter des informations réellement originales par rapport à celles issues des études déjà publiées.

- <u>la méthodologie de l'étude</u> :

Il s'agit d'évaluer si les critères de jugement, le design de l'étude et les moyens utilisés paraissent bien adaptés pour répondre à la question posée. Ils doivent également s'assurer de la justification du nombre de sujet et si les méthodes d'analyse sont bien appropriées.

- <u>la faisabilité</u> :

La cohérence entre le nombre d'investigateurs et leurs compétences par rapport au projet demandé est évaluée. Les moyens (durée, logistique…) alloués à l'étude clinique, seront analysés en termes de cohérence et de réalisation de la recherche.

- le budget et le mode de financement :

Une évaluation des besoins financiers est effectuée. Elle permettra de déterminer si le projet proposé est complet et réaliste par rapport aux investigations requises par le protocole.

- les considérations éthiques :

Les considérations éthiques doivent être prises en compte. Les experts devront s'assurer que la note d'information et le consentement sont suffisamment détaillés et complets et que les risques prévisibles sont bien envisagés.

- la qualité de monitoring :

Les experts vérifient que les moyens prévus pour garantir la qualité de l'étude et donc l'exploitation des résultats soient bien décrits et adaptés.

- la rédaction du projet :

Les experts devront évaluer si les principaux chapitres du projet scientifique (contexte scientifique, objectifs de l'étude, les statistiques, la logistique) sont bien expliqués et bien référencés et si certains de ces chapitres pourraient être d'avantage détaillés ou, à l'inverse, raccourcis et simplifiés.

- bilan de l'expertise :

Chaque point abordé est noté selon une cotation de A à D. Un avis général est donné sur le projet. Les protocoles soumis à l'avis de la DRCI sont signés par le ou les investigateurs. La procédure d'examen fait également intervenir le pharmacien représentant de la DRCI, qui remet, après examen, un avis pharmaceutique préalable, de faisabilité technique et logistique.

Au vu de l'avis émis par la DRCI, le CHU prend ou non la décision de se porter promoteur de l'étude. La décision correspondante (faisant référence à l'avis de la DRCI) est adressée à l'investigateur et est intégrée au dossier.

Lorsque le projet est retenu pour une promotion par le CHU de Nantes, le protocole peut subir des modifications selon les remarques du comité scientifique et les rapports d'experts. De plus si la recherche n'est pas totalement financée, une recherche de cofinancements ou un réajustement de budget est envisagé.
Lorsque toutes les étapes scientifiques ont été réalisées, le CHU de Nantes établit un accord de promotion et le transmet à l'investigateur coordonnateur.

Le protocole se voit attribuer une référence sous la forme : **BRD/année/mois-ordre** qui le caractérise en interne sur le plan du suivi des patients, des commandes, du suivi financier et des conventions éventuelles ...

II-1-1-5-3 Etapes administratives :

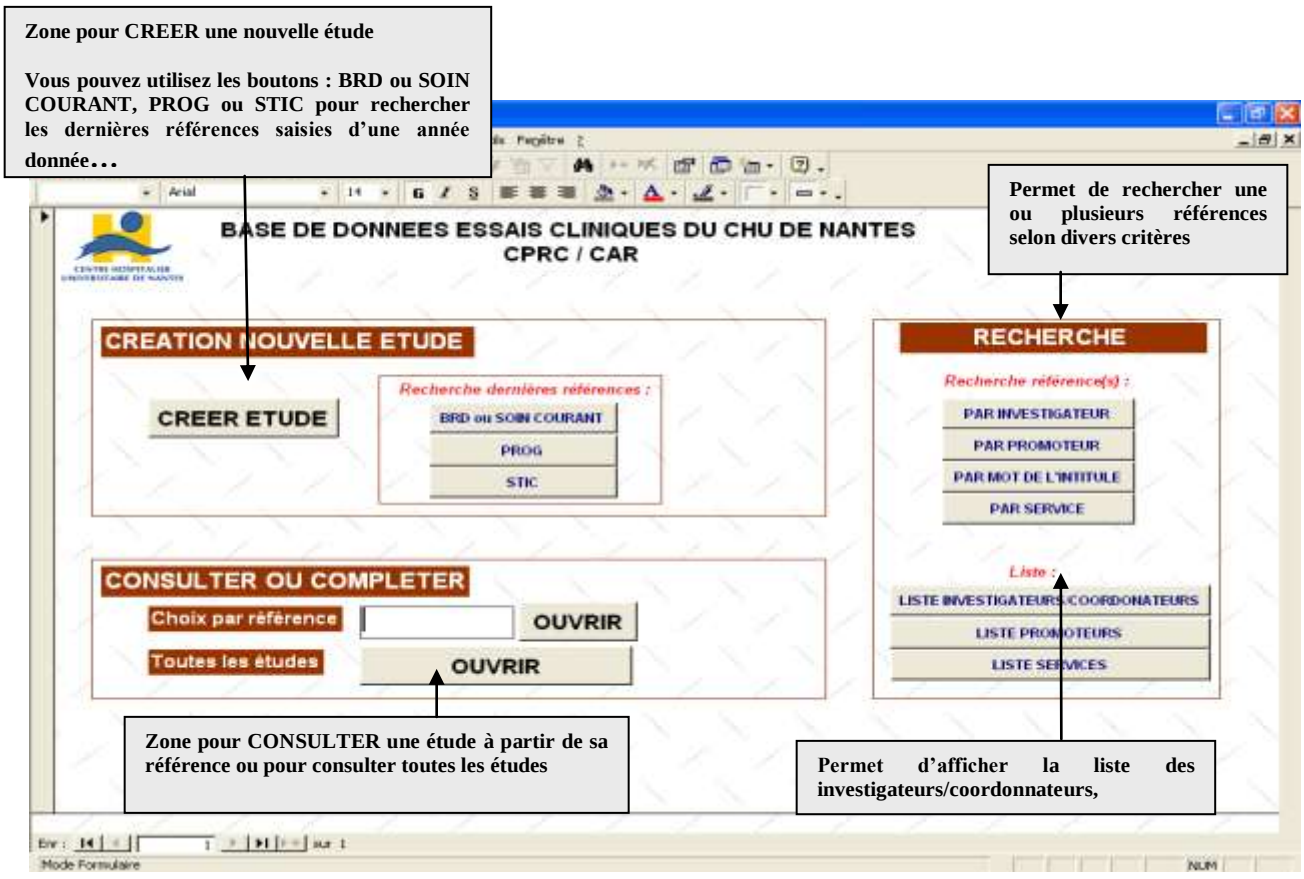
II-1-1-5-3-1 Préparation du dépôt pour financement :

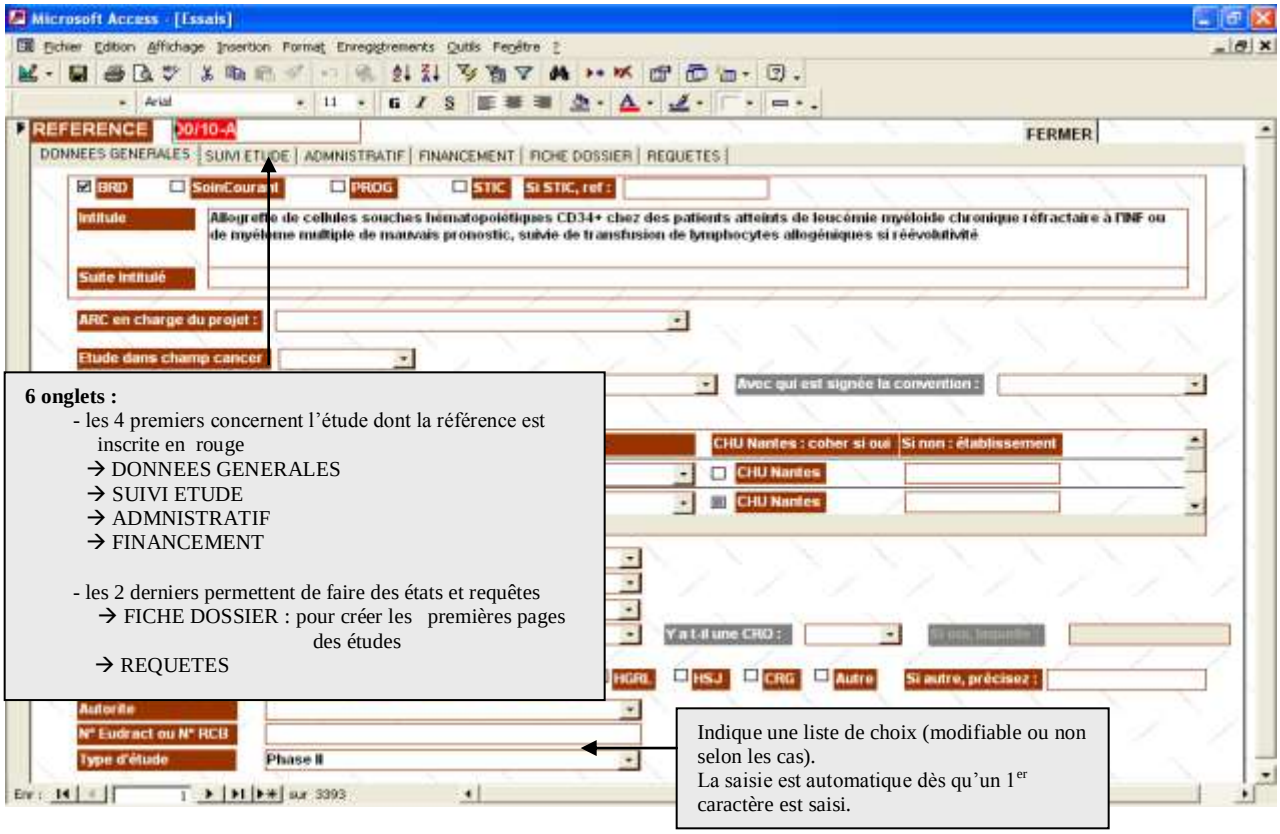
Nous allons décrire la préparation d'un dossier de financement en prenant pour exemple une étude multicentrique dont le CHU de Nantes est promoteur. Il s'agit d'un projet de recherche clinique coûteux, l'objectif de l'étude est de vérifier si le sevrage d'un traitement est préjudiciable ou non à une évolution de la pathologie traitée.
Ce projet nécessite la mise à disposition de quantité importante de médicaments et de placebos, conditionnés spécifiquement pour permettre la réduction progressive de la posologie.

- Evaluation budgétaire : convention financière

  - *Obtention d'un numéro BRD*

Une étape préalable à l'évaluation des surcoûts est l'obtention d'un numéro BRD via la base Access dont la procédure est la suivante :



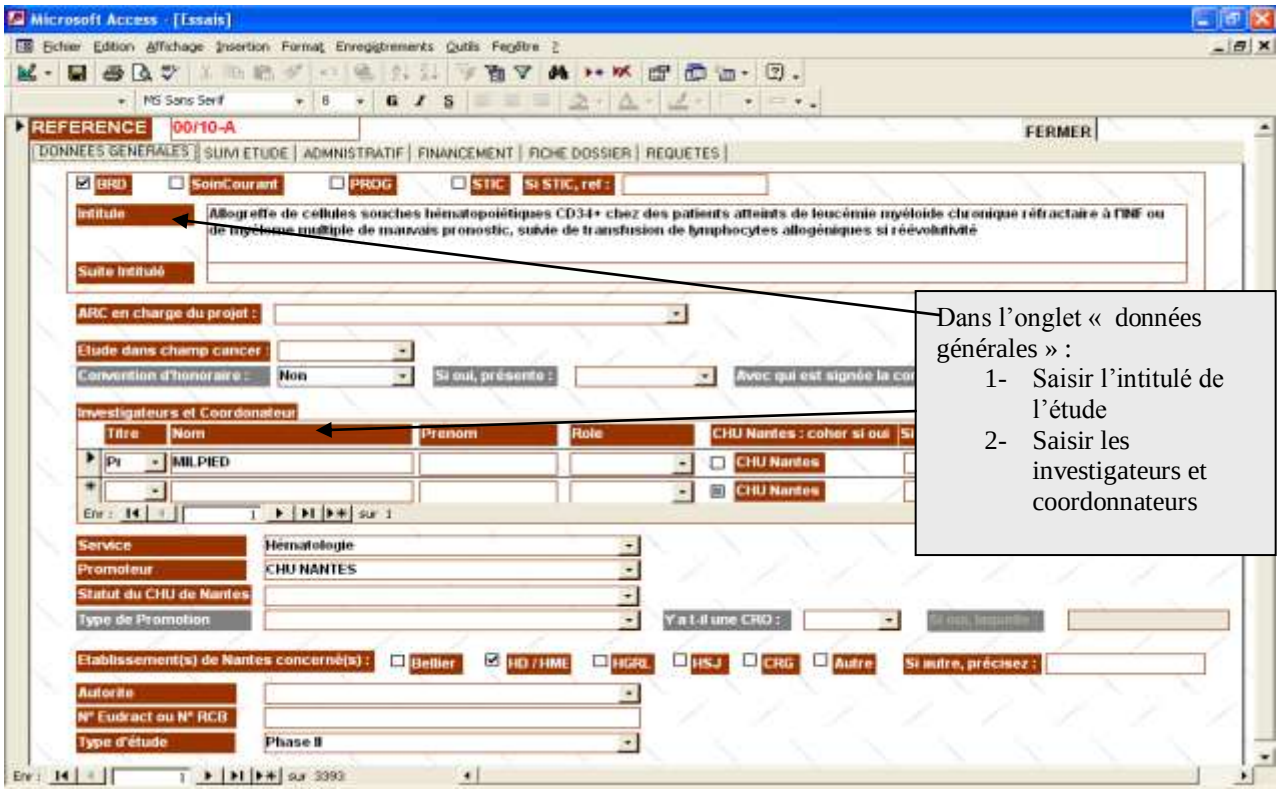


6 onglets :

- les 4 premiers concernent l'étude dont la référence est inscrite en rouge
  - → DONNEES GENERALES
  - → SUIVI ETUDE
  - → ADMNISTRATIF
  - → FINANCEMENT

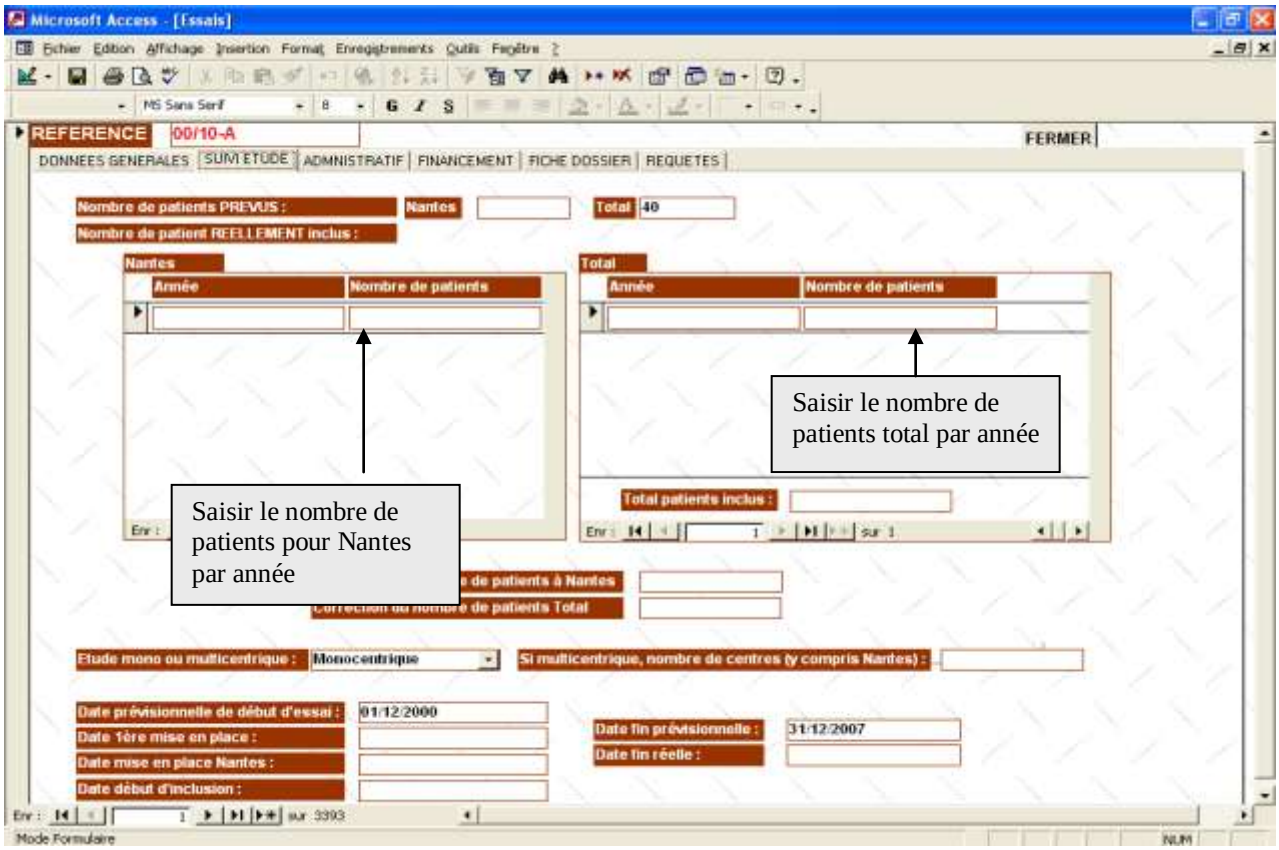
- les 2 derniers permettent de faire des états et requêtes
  - → FICHE DOSSIER : pour créer les premières pages des études
  - → REQUETES

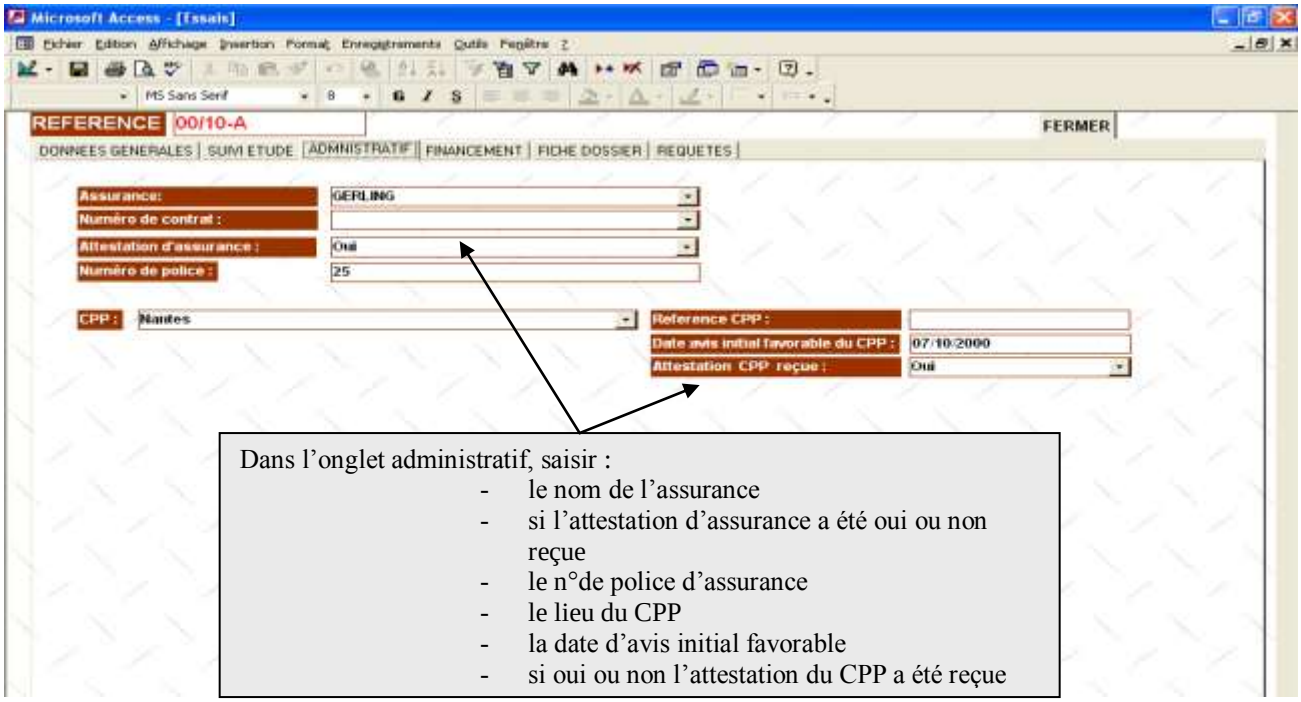
Indique une liste de choix (modifiable ou non selon les cas).
La saisie est automatique dès qu'un 1er caractère est saisi.

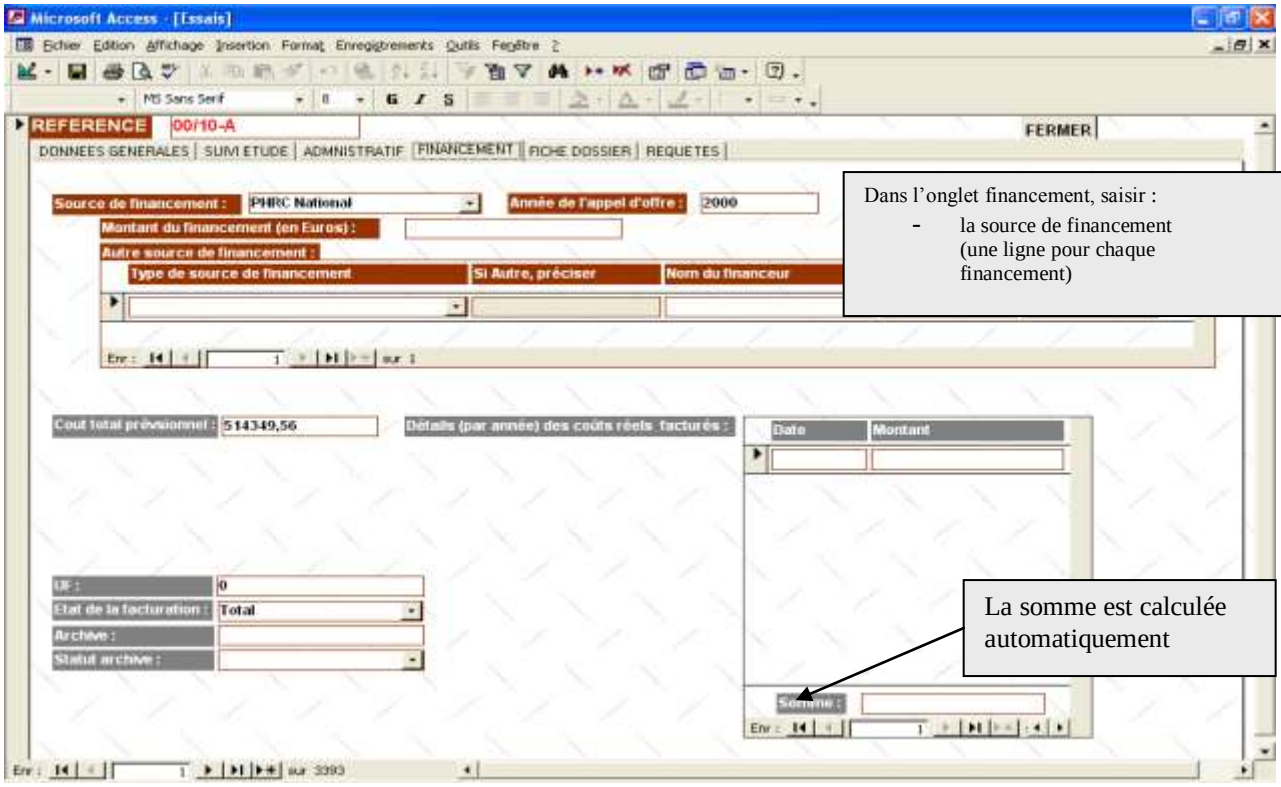


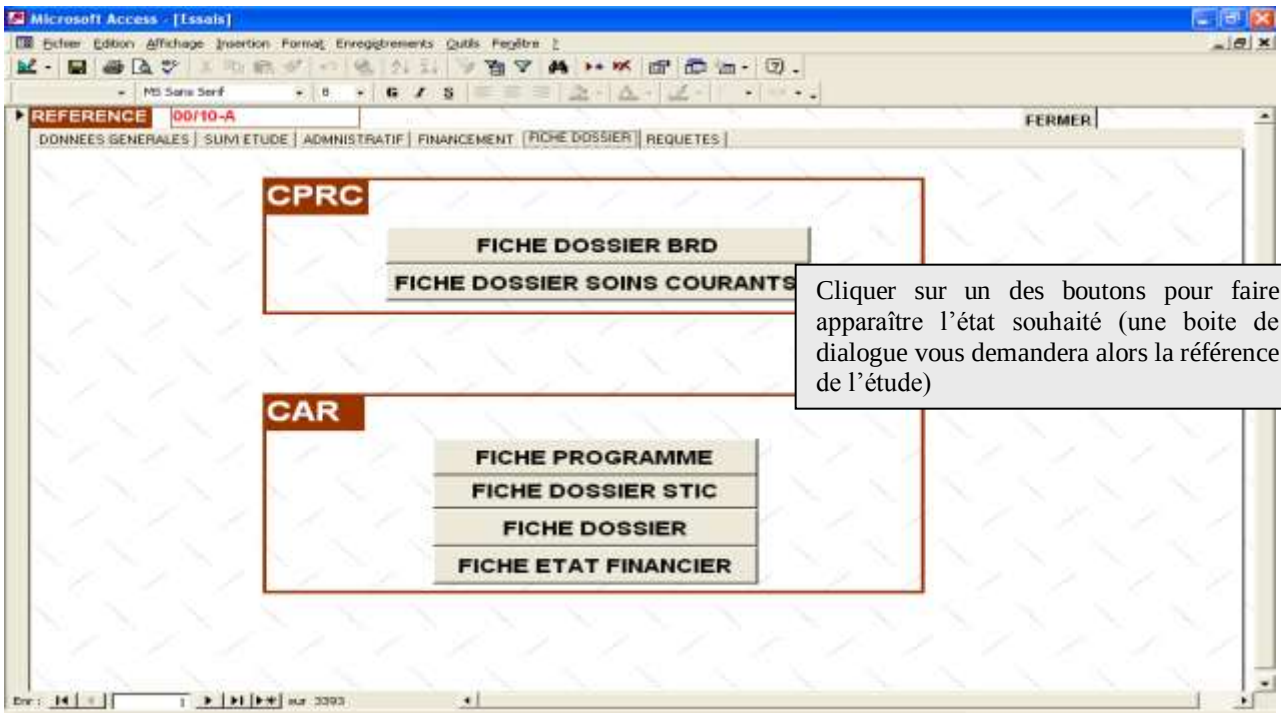
Dans l'onglet « données générales » :

1- Saisir l'intitulé de l'étude
2- Saisir les investigateurs et coordonnateurs


Microsoft Access - [Essais]
REFERENCE
00/10-A
FERMER
DONNEES GENERALES
SUIVI ETUDE
ADMINISTRATIF
FINANCEMENT
FICHE DOSSIER
REQUETES
Nombre de patients PREVUS :
Nantes
Total
40
Nombre de patient REELLEMENT inclus :
Année
Nombre de patients
Total patients inclus :
Etude mono ou multicentrique :
Monocentrique
Si multicentrique, nombre de centres (y compris Nantes) :
Date prévisionnelle de début d'essai :
01/12/2000
Date 1ère mise en place :
Date mise en place Nantes :
Date début d'inclusion :
Date fin prévisionnelle :
31/12/2007
Date fin réelle :
Saisir le nombre de patients pour Nantes par année
Saisir le nombre de patients total par année


Microsoft Access - [Essais]
REFERENCE
00/10-A
FERMER
DONNEES GENERALES
SUIVI ETUDE
ADMINISTRATIF
FINANCEMENT
FICHE DOSSIER
REQUETES
Assurance:
GERLING
Numéro de contrat :
Attestation d'assurance :
Oui
Numéro de police :
25
CPP :
Nantes
Reference CPP :
Date avis initial favorable du CPP :
07/10/2000
Attestation CPP reçue :
Oui
Dans l'onglet administratif, saisir :
- le nom de l'assurance
- si l'attestation d'assurance a été oui ou non reçue
- le n°de police d'assurance
- le lieu du CPP
- la date d'avis initial favorable
- si oui ou non l'attestation du CPP a été reçue


Microsoft Access - [Essais]
REFERENCE
00/10-A
FERMER
DONNEES GENERALES | SUIVI ETUDE | ADMINISTRATIF | FINANCEMENT | FICHE DOSSIER | REQUETES
Source de financement :
PHRC National
Année de l'appel d'offre :
2000
Montant du financement (en Euros) :
Autre source de financement :
Type de source de financement
Si Autre, préciser
Nom du financeur
Cout total prévisionnel :
514349,56
Détails (par année) des coûts réels facturés :
Date
Montant
UF :
0
Etat de la facturation :
Total
Archivé :
Statut archivé :
Somme :
Dans l'onglet financement, saisir :
- la source de financement (une ligne pour chaque financement)
La somme est calculée automatiquement


Microsoft Access - [Essais]
REFERENCE
00/10-A
FERMER
DONNEES GENERALES | SUIVI ETUDE | ADMINISTRATIF | FINANCEMENT | FICHE DOSSIER | REQUETES
CPRC
FICHE DOSSIER BRD
FICHE DOSSIER SOINS COURANTS
CAR
FICHE PROGRAMME
FICHE DOSSIER STIC
FICHE DOSSIER
FICHE ETAT FINANCIER
Cliquer sur un des boutons pour faire apparaître l'état souhaité (une boite de dialogue vous demandera alors la référence de l'étude)

- Le calcul des surcoûts

L'établissement d'une grille harmonisée des surcoûts permet d'assurer au CHU la compensation des moyens mobilisés et prestations assurées qui se doit d'être au plus proche de la réalité.

L'ARC de promotion en charge de l'étude détermine approximativement le budget nécessaire. Il établit une première grille qui comprend tous les surcoûts prévisionnels, qui s'entendent comme «tout acte médical, visites ou examens de biologie spécifiquement requis par le protocole non compris dans la prise en charge habituelle du patient » au CHU de Nantes. Ces surcoûts ne sont en aucun cas facturables à l'Assurance Maladie.

La détermination du budget de l'étude est une étape délicate, afin d'aider les ARC, le service qualité de la CPRC a crée un guide de remplissage qui décrit le détail de la demande financière. Il existe également pour chaque type de dépense une grille indicatrice des coûts standards.

Le budget est à adapter au cas par cas en fonction de la complexité des dossiers.
Cette évaluation prend en compte les dépenses suivantes :

1 Les dépenses de personnel

1-1 Frais de promotion

Les frais de promotion comprennent la préparation et la soumission du protocole ainsi que le suivi de l'étude et varient selon le type de recherche (RBM, études observationnelles, soins courants…). Ils dépendent également :

- du temps de conception du cahier d'observation ou CRF (Case Report Form) plus ou moins important selon la complexité de l'étude,
- du temps consacré aux conventions qui peut augmenter en fonction du nombre de centres,
- de l'organisation logistique qui peut varier selon la présence ou non d'un CIC et la nécessité de moyens techniques importants.

1-2 Pharmacovigilance

Le médecin chargé de pharmacovigilance établit un devis. En fonction du projet (complexité, risques entraînés par le protocole…), il estime un temps moyen de vacations nécessaires pour les différentes activités de pharmacovigilance.

Tableau 14 : Exemple de calcul des surcoûts moyens en PV

Préparation du protocole	**2 vacations en moyenne**
Amendement	1 amendement en moyenne par étude
RAS ou rapport final	1 à 4 vacations par rapport
Gestion des EIG	1 h/EIG
Comité de suivi	2 vacations par comité (1 pour la réunion, 1 pour la préparation de la réunion)

1-3 Investigateurs

Le temps investigateur n'est pas compté, une indemnisation peut être prévue pour les réunions dont la durée est prolongée sur plusieurs jours (exemple : les conseils d'expert).

1-4 Monitoring

⇒ *Les visites de mise en place dans les centres investigateurs,*

Pour la visite de mise en place, le déplacement sur site n'est pas systématique. Pour des raisons financières, des visioconférences et/ou des conférences sous forme téléphonique avec le coordonnateur de l'étude et les techniciens d'étude clinique peuvent être envisagées.

⇒ *Les visites de suivi,*

Les surcoûts prennent en compte le suivi du dossier en fonction de la typologie de l'étude, du nombre de centres, de la logistique du produit et de la lourdeur du suivi patient (ajustement de dose, cross over…).
L'implication d'un CIC dans une étude permet de diminuer le temps prévu pour le suivi. Néanmoins lorsqu'une étude comporte un risque important, du temps ARC pour la gestion des EIG doit être ajouté.
Le temps par visite, est calculé en fonction du nombre de patient et du grade de monitoring. Ce grade est évalué en fonction du risque que la recherche peut faire courir aux patients qui se prêtent à une recherche.

⇒ *La clôture des centres.*

Pour la visite de clôture, la CPRC prévoit une moyenne d'un à trois jours de temps ARC.

1-5 Les Infirmières de Recherche Clinique (IRC)

Lorsqu'un CIC est impliqué, il établit un devis afin d'évaluer le temps d'IRC dans le service. Il prend en compte les éléments suivants :

⇒ l'aide au recrutement ;
⇒ la gestion des CRF et des traitements ;
⇒ la réalisation des prélèvements et leur gestion ;
⇒ la gestion des Queries ;
⇒ les questionnaires de qualité de vie.

On évalue le temps passé par patient en prenant en compte le nombre de visites, le temps de surveillance et de suivi, les actes ou analyses particulières (…) multipliés par le nombre de visites et le nombre de patients.

Si beaucoup d'EIG sont attendus, du temps IRC doit être ajouté.

1-6 Les biostatisticiens

Un devis est demandé au biostatisticien concerné par l'étude. Celui-ci prend en compte le temps alloué à la mise en place de la randomisation et de l'analyse statistique.

1-7 Le data management

Un devis est également demandé au data manager afin de chiffrer le temps nécessaire à la création :

⇒ des masques de saisie,
⇒ du plan de validation,
⇒ de la gestion des logiciels.

2- Les dépenses médicales

2-1 Pharmacie

Les dépenses prévues pour la pharmacie sont selon le type d'étude:

⇒ l'achat du ME,
⇒ la préparation des placebos,
⇒ le conditionnement du double aveugle,
⇒ la gestion des traitements selon les BPC.

Un devis est demandé au pharmacien de l'unité des essais cliniques du CHU.
Lors d'une sous-traitance pharmaceutique (étiquetage, encapsulage…) un devis est obligatoirement demandé au prestataire car les sommes engagées peuvent être élevées.

2-2 Biologie

Une évaluation financière et de la faisabilité de l'ensemble des actes biologiques est réalisée par le service investigateur et/ou les équipes associées.

3- Les dépenses hospitalières et générales

3-1 Services extérieurs

Le transport par la poste (transports de médicaments ou échantillons), ou par un prestataire de transport sont pris en charge dans les surcoûts.

3-2 Transports des patients

Les contraintes de déplacement dues à l'étude peuvent être prises en charge pour les patients dont le lieu de résidence est éloigné du centre hospitalier. Pour un patient, il faut compter une indemnisation équivalente à cent euros pour une distance de cent kilomètres.

3-3 Missions : monitoring

Les frais de mission (déplacement, péages, taxis, hôtellerie et restauration) sont pris en charges lors des visites de monitoring, des réunions de TEC, des réunions de comité de surveillance, des réunions investigateurs et des comités d'experts.

- *Présentation du budget établi par l'ARC*

Suite à l'évaluation des surcoûts, l'ARC détermine le budget prévisionnel de l'étude, il est très fréquent qu'au cours de la recherche s'ajoute des dépenses imprévues.
Ce budget est présenté à la responsable de la CPRC et au médecin coordonnateur. S'ils considèrent que le budget est trop important, celui-ci sera réajusté. Des visites de monitoring, du temps ARC pour la gestion des EIG, des actes de biologie (…) peuvent être supprimées, malheureusement au détriment de la qualité de l'étude. La recherche de financements annexes est une autre solution envisageable.

- *Etablissement d'une convention*

Après réception de l'évaluation des surcoûts, une convention financière est établie par l'ARC de promotion afin de la soumettre pour signature auprès de l'investigateur coordonnateur de l'étude et du responsable de la CPRC.
Il s'agit d'un contrat régissant les droits et les responsabilités financières des personnes intervenant dans une recherche biomédicale. Dans le cadre d'une promotion institutionnelle, la convention est signée entre le promoteur et le directeur de l'hôpital afin de permettre à ce dernier de recouvrer auprès du promoteur les coûts induits par la recherche (*article L1123-10 du CSP*).

- *Suivi du budget au cours de l'étude*

Les factures reçues à la CPRC sont envoyées à l'unité de gestion administrative et financière qui suit les dépenses afférentes aux budgets de recherche affectés au CHU de Nantes, qu'ils proviennent de PHRC, de financeurs publics, ou privés. Cet envoi est maintenant informatisé grâce à l'acquisition du logiciel Easydore.

- *Mise en forme du dossier de financement pour les partenariats*

Le financement d'une telle étude n'est pas envisageable pour le CHU, la CPRC a donc fait appel à de nombreuses sources de financement. Un dossier de demande auprès des partenaires a été élaboré par l'ARC de gestion de projet.

Il suit la trame suivante :

⇒ Les promoteurs, les personnes pilotant le projet et les partenariats financiers sont identifiés. On inclue dans les personnes pilotant le projet les médecins investigateurs, le responsable de la CPRC, l'ARC de promotion et le pharmacien responsable des essais cliniques.

⇒ Ensuite les objectifs de l'étude et les plus values attendues en termes de bénéfice pour le patient et la collectivité sont rappelés.

Le cadre fonctionnel de l'étude est présenté c'est-à-dire :

- son déroulement,
- sa population,
- les centres investigateurs participants,
- la gestion des traitements.

⇒ Le budget est abordé à la fin du dossier sous forme d'une grille budgétaire prévisionnelle de l'étude. Elle décrit les financements des différents partenaires.

II-1-1-5-3-2 Partenariats-répartition des financements : exemple d'une étude au CHU de Nantes

Pour la mise en œuvre de ce projet, plusieurs partenaires ont accordé leur soutien financier. Sans ces participations la réalisation de l'étude par le CHU de Nantes ne serait pas envisageable.

Le laboratoire pharmaceutique commercialisant le produit à l'étude et la société de biotechnologie réalisant une étude ancillaire[3] sur le projet ont accepté de financer à eux deux la moitié du budget de l'essai.

La fondation centaure a accepté de participer au financement à hauteur de cinq pourcent. Il s'agit d'un Réseau Thématique de Recherche et de Soins (RTRS) porté par l'équipe du Professeur SOULILLOU en association avec les équipes hospitalo-universitaires parisiennes et lyonnaises. Elle vise à promouvoir les activités de recherche et de soins autour de la transplantation.

Le Fond d'Intervention pour la Qualité et la Coordination des Soins (FIQCS) a proposé un financement de l'ordre de vingt-quatre pourcent. Les autres financements présentés sur le graphique ci-dessous ne sont qu'hypothétiques à ce jour.

[3] Une étude ancillaire est une sous étude adjointe à un protocole de recherche clinique, elle concerne par nature un sous groupe de la population incluse dans la recherche.

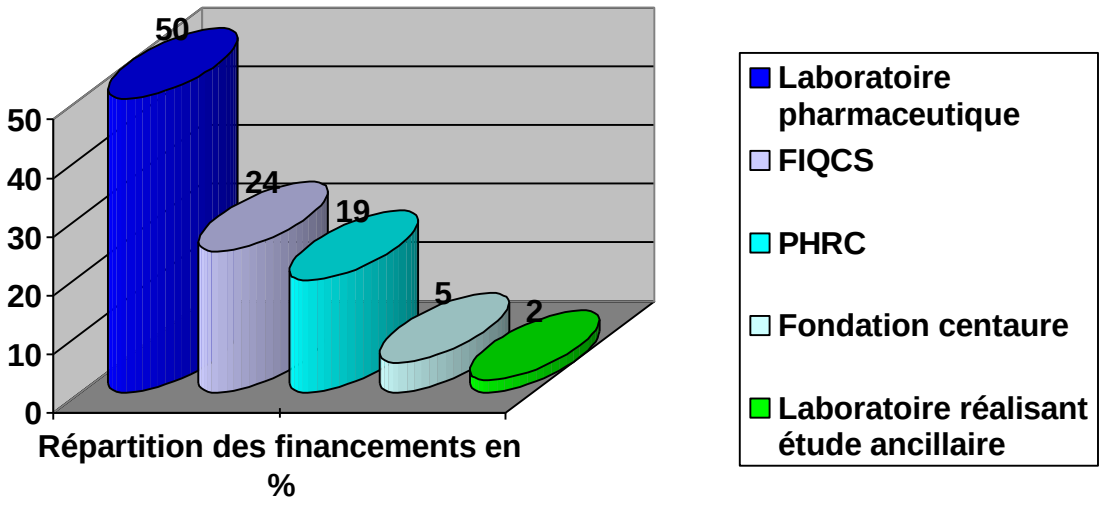


Figure 18 : Exemple de répartition potentielle des financements.

II-1-1-5-3-3 Recherche de financements complémentaires :

⇒ *Le Programme Hospitalier à la Recherche clinique*

L'étude étant très onéreuse, les fonds versés par les différents partenaires ne seront pas suffisants.
En vu d'obtenir un financement supplémentaire, le protocole a été soumis au PHRC National 2009 visant à encourager les projets de recherche portant sur des thématiques prioritaires sous l'égide de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins du ministère de la santé.

Le projet n'a pas été retenu aux résultats du PHRC 2009.

⇒ *L'assurance maladie*

L'enjeu de cette étude étant le sevrage d'un médicament portant sur plusieurs centaines de milliers de patients greffés dans le monde dont 250 000 en Europe, cette étude permettrait si les résultats s'avèrent significatifs de réaliser une économie considérable pour l'assurance maladie.

Dans ce cadre, la CPRC a demandé à l'assurance maladie sa participation financière. La loi actuellement en vigueur pour la RBM *(article R. 1121-17 du code de la santé publique)*, indique que le promoteur est tenu de fournir gracieusement les traitements à l'étude. Dans cette recherche, le coût du traitement et de son conditionnement en double aveugle restent très élevé et compromet fortement la réalisation d'un tel essai pour un organisme de santé publique tel que le CHU.

Selon *l'article 1121-16-1 du CSP*, les caisses d'assurance maladie peuvent prendre en charge à titre dérogatoire les médicaments ou produits faisant l'objet d'une RBM, lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions ouvrant droit au remboursement, sous réserve de l'avis conforme de la Haute Autorité de Santé et de l'avis de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie. Cet avis

apprécie l'intérêt de ces recherches pour la santé publique, l'amélioration du bon usage et de la qualité des soins et des pratiques.

Cependant le décret relatif à cette loi n'est pas encore paru au Journal Officiel, cette procédure ne peut donc être mise en œuvre pour notre étude. Il semble que certaines questions juridiques en ont jusqu'à présent retardé la rédaction et la publication.

A ce jour, cette étude devrait démarrer même si elle n'a pas obtenu la totalité du financement nécessaire car ce projet représente un thème de santé publique important. La promotion a été accordée à condition que l'investigateur trouve des financements au cours de l'étude, ce qui est concevable compte tenu de la durée prévue de la recherche qui est de trente cinq mois.

II-1-1-5-3-4 Souscription d'une assurance :

Conformément au code de la santé publique, la CPRC doit souscrire une assurance de responsabilité civile pour faute ce qui permet à l'assurance de démontrer en cas de problème que le dommage n'est pas lié à la recherche clinique ou à une faute des intervenants.

L'ARC doit rédiger et adresser un courrier tramé par le service qualité à l'assurance contractée habituellement par le CHU lors de l'acceptation de l'étude par la cellule de promotion.

II-1-1-5-3-5 Préparation du dépôt EudraCT /CPP

Avant la soumission, la recherche doit être enregistrée :

- pour un essai portant sur un médicament, il faut avoir obtenu le N° EudraCT.
- pour les autres recherches, un numéro d'enregistrement doit être obtenu après enregistrement de la recherche sur le site internet de l'AFSSAPS.

Ces numéros servent à identifier chaque recherche. Ils doivent impérativement être rappelés dans chacun des dossiers ou correspondances envoyés à l'AFSSAPS ou au CPP. Ensuite une demande d'autorisation est effectuée à l'AFSSAPS et une demande d'avis au CPP.

II-1-2-3 Préparation de l'étude et des documents supports :

II-1-2-3-1 Case Report Form:

II-1-2-3-1-1 Definition:

Le cahier d'observation (ou CRF Case Report Form) est un élément indispensable pour la réussite d'une RBM, destiné au relevé de toutes les données requises au cours de l'étude et plus précisément pour :

- faciliter le suivi des sujets,
- recueillir toutes les données liées à l'étude,
- standardiser le recueil des données,

- permettre l'informatisation des données.

Il doit être le reflet du protocole et d'utilisation facile présenté dans un ordre logique qui suit le déroulement de l'acte médical et du protocole. Il s'agit d'un outil indispensable pour l'essai concernant notamment les aspects scientifiques, réglementaires, la conduite de l'essai et les demandes de financement.

Son objectif est d'obtenir des données utilisables et vérifiables par rapport aux données sources dans l'optique du respect des BPC. Ainsi la qualité du déroulement de l'étude, le recueil des données et la crédibilité de la comparaison des résultats finaux dépendront de la qualité de leur conception et de leur rédaction. [16], [30]

II-1-2-3-1-2 Rôle de l'ARC et du data manager :

A la CPRC, l'ARC gestionnaire de projet gère la conception des cahiers d'observation des études dont il s'occupe. Qu'ils soient sous forme papier ou électronique, il établit leur agencement en fonction du calendrier de l'étude qui prend en compte les visites d'inclusions, de randomisation, et la prise du traitement. Pour cela il se base sur des cahiers standards qu'il adapte en fonction du protocole. Deux cas se présentent selon la nature du CRF :

- lorsque le cahier est sous forme papier, un devis est établit par le data manager pour évaluer le coût des masques de saisie.

- lorsque le CRF est électronique, l'ARC remet sa maquette papier au data manager pour qu'il le retranscrit dans une base de données informatisée.

II-1-2-3-1-3 Organisation en modules :

Le cahier d'observation papier est organisé en sections sur papier autocopiant.
Dans chaque section, on retrouve :

- la liste des seules variables utiles au déroulement de l'essai;
- les obligations liées à la réglementation et aux bonnes pratiques cliniques;
- les instructions pour le remplissage de chaque fiche de chaque section concernant notamment les règles d'utilisation du papier autocopiant, de réponse aux questions, de remplissage des cases, de correction des données erronées.

La réalisation des modules est effectuée à partir d'un cahier d'observation type pour toutes les informations systématiques ou standardisées, puis il est adapté en fonction des exigences du protocole ou des examens recueillis.

Ces fiches doivent être structurées. Chacune comporte :

- L'identification du patient par un code et le nom du protocole.

Réf : BRD 06/2-D

Initiales patient : |__|__|__| |__|__| **N° patient :** |__|__|__|

3 1ères lettres du nom — 2 1ères lettres du prénom — N° de randomisation

N° Centre : |__|__|

- La présentation des variables doit permettre une saisie informatique :

  - les variables quantitatives doivent :
    - comporter l'unité utilisée,
    - prévoir le nombre de cases suffisantes et le nombre de décimales appropriées.

  - les variables qualitatives :
    - le plus souvent, un codage est proposé pour les différentes catégories (ex. 1 = hommes, 2 = femmes, ou encore 1 =oui, 2= non)

- Les types de questions :

Elles doivent être courtes et claires, ne suggérant pas les réponses et comprises sans effort. Les questions négatives du type « absence d'épisodes antérieurs » sont à éviter. Pour les questions à choix multiples, il faut toujours préciser si les réponses sont ou non mutuellement exclusives, par exemple :

- **Réponse 1** |__|
- **Réponse 2** |__|
- **Réponse 3** |__|

} **en précisant dans la marge « une seule réponse »**

Pour les questions fermées ou semi fermées, des cases à cocher sont préférables à un précodage numérique à recopier tel que 1=oui, 2=non qui peut s'avérer fastidieux et sources d'erreurs.

Les questions ouvertes sont réservées aux informations suivantes : effets indésirables, traitements associés, antécédents et pathologies concomitantes.

II-1-2-3-1- 4 Plan du CRF :

1. La page de garde

La page de garde doit contenir :

- la mention « cahier d'observation » ou « cahiers de recueil de données »
- le titre de l'étude
- le nom du promoteur
- le nom de l'investigateur principal ainsi que ses coordonnées
- un numéro de centre (dans le cas d'études multicentriques)
- un numéro d'étude
- les initiales du nom (3 premières lettres) et prénom (2 premières lettres) du sujet
- la date de naissance du patient
- un numéro d'inclusion du sujet dans l'étude

2. Un calendrier de suivi

Afin de faciliter le bon déroulement de l'étude, il est conseillé de dresser un schéma du suivi des patients en incluant le bilan initial, les visites de suivi, le schéma thérapeutique, la chronologie des examens…

3. Les critères d'inclusions et de non inclusion

Une fiche présentée sous forme d'une check list contient tous les critères d'inclusion et de non inclusion. Lorsqu'un patient est inclus dans un protocole, il doit remplir tous ces critères, définis en amont lors de la conception du protocole.

4. Diverses données

Ces données sont à adapter en fonction des études. Elles ne sont mentionnées que lorsqu'elles sont utiles pour l'analyse statistique.

⇒ **les renseignements démographiques** : date de naissance, sexe, ethnie…

⇒ **les examens médicaux généraux :** poids, taille, fréquence cardiaque, tension artérielle…

⇒ **les antécédents médicaux** sous forme d'un questionnaire dans lequel sont inscrites les principales maladies antérieurement présentées par le sujet et leur chronologie.

⇒ **les pathologies associées** : maladies encore en évolution au moment de la sélection des sujets.

⇒ **les traitements associés** : Il s'agit d'un questionnaire ouvert

Nom générique et dose	Voie d'administration	Posologie quotidienne	indication	Date de début	Date de fin

⇒ **les examens biologiques** : cette page type sera présentée sous forme d'un tableau, contenant le nom des examens et unités de mesures, les valeurs du patient, et les valeurs de référence.

Paramètres	**Unités**	**Résultats**
K	mmol/L	|__|,|__|
Ca	mmol/L	|__|,|__||__|
Na	mmol/L	|__||__||__|

⇒ **les évènements indésirables**

⇒ **une page signature promoteur/investigateur**

⇒ **les contacts de l'étude**

⇒ **les modalités de remplissage du CRF**

II-1-2-3-1-5 Circuit d'approbation

Avant de commencer la recherche, le cahier d'observation est testé afin de s'assurer de l'adéquation des données recueillies avec les objectifs de l'étude.
L'équipe multidisciplinaire de la CPRC effectue une lecture critique, puis l'ARC a pour mission d'organiser la reprographie de ce CRF papier à partir de son cahier des charges. Cette impression est réalisée au CHU ou en imprimerie privée suivant le budget alloué à l'étude.

II-1-2-3-1-6 Le CRF électronique : l'avenir

Afin d'optimiser la gestion des études, la cellule de promotion utilise de plus en plus, le CRF électronique. Ce cahier est un outil apportant un gain de temps, en supprimant les recherches fastidieuses sur des pages de CRF papier. La saisie directe (en une fois) des données permet une diminution d'erreur de retranscription par l'écriture et rend donc la qualité des informations plus fiable. De plus sa grande réactivité permet une gestion des Queries[4] quasi instantanée.

[4] Les Queries sont des demandes de correction émises par le service de data management.

Tableau 15 : Comparaison CRF papier et électronique

Limites du CRF papier	Intérêt de l'e-CRF
▪ Logistique lourde, beaucoup de papier.	▪ Suppression du flux de papier (sauf consentement, ordonnance…).
▪ Double saisie des données avant traitement statistique.	▪ Simple saisie sur site par l'investigateur - Suppression des difficultés de relecture des cahiers d'observation.
▪ Déplacements fréquents des ARC.	▪ Monitoring à distance et diminution du nombre de visites sur site.
▪ Beaucoup de données erronées nécessitant l'envoi de demandes de correction/clarification (Queries) de visites sur site.	▪ Présence de contrôles en ligne permettant de diminuer considérablement le nombre de Queries à traiter par les Data Managers puis par les ARC.
▪ Mauvaise visibilité de l'avancement de l'étude, suivi difficile.	▪ Tableaux de bord de l'avancement, courbes d'inclusion…
▪ Suivi des modifications complexes.	▪ Audit-trail automatisé.
▪ Documentation volumineuse.	▪ Aide contextuelle en ligne.
▪ Procédure de remplissage du cahier contraignante.	▪ Déclaration en ligne des événements indésirables.

La cellule de promotion a mis en place l'application capture system qui offre la possibilité de recueillir les données directement par l'investigateur ou le TEC de l'équipe clinique en utilisant un CRF électronique.

Chaque personne (investigateur, TEC, ARC de promotion, ARC de monitoring) dispose d'un compte utilisateur personnel en rapport avec son rôle (profil) qui lui aura été assigné par le promoteur de l'essai. La création et l'administration des comptes informatiques sont assurées par le data manager en charge de l'essai.

La collecte des données cliniques repose sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur. Ce CRF électronique offre de nombreuses possibilités parmi lesquelles :

⇒ la création du code patient,
⇒ les fonctionnalités de base (suivi général de l'étude, création d'un nouvel investigateur, d'un patient…),
⇒ des tableaux de suivi des patients,
⇒ la saisie des CRF,
⇒ les fiches de suivi et leur gestion,
⇒ les queries et leur gestion,
⇒ le monitoring du CRF,
⇒ la signature du CRF saisi.

II-1-2-3-2 Fiches EIG pour les médicaments :

Les fiches EIG sont des documents supports qui permettent d'assurer une surveillance au cours de l'étude. Elles permettent de prévenir toute complication, grâce à un un suivi centralisé des EIG mais également d'alerter le CPP, de modifier le protocole, de changer l'information donnée aux personnes qui participent à l'étude et de tenir les autorités de santé informées dans les plus brefs délais. Ainsi elles assurent le circuit de pharmacovigilance :

- entre les investigateurs et le promoteur,
- entre le promoteur et les autorités compétentes françaises et européennes,
- et permettent de rédiger les rapports de sécurité annuels pour chaque étude.

Au CHU de Nantes, des fiches de déclaration standards sont accessibles par les investigateurs sur le site intranet. Elles sont en constante évolution. De nombreuses révisions du document ont été effectuées par la CPRC. Elles sont intervenues suite aux difficultés rencontrées par l'investigateur lors des déclarations d'EIG.

Toute la difficulté est de créer une trame commune pour l'ensemble des études qui soit la plus compréhensible possible pour l'investigateur et ses collaborateurs mais également pour l'interprétation et la saisie dans la base de pharmacovigilance Safety E@sy par les ARC et le médecin chargé de pharmacovigilance.

Par rapport à la version précédente, la fiche a été clarifiée et simplifiée grâce à un guide de saisie des données qui facilitera le travail des TEC.

Néanmoins, il demeure toujours une incompréhension du terme « événement inattendu » dans les services cliniques. Ce terme est souvent mal compris et appliqué à l'évolution de la pathologie du patient or il ne doit s'appliquer qu'au traitement à l'essai et est utilisé lorsqu'un EI était prévisible compte tenu des éléments publiés dans la littérature et notés sur la BI, le RCP, la notice d'information ou dans le protocole.

La cause du décès et le motif d'hospitalisation ne sont pas toujours indiqués ce qui rend l 'établissement d'une relation entre l'événement et le médicament à l'essai difficile et contraint le médecin chargé de pharmacovigilance à contacter le TEC qui s'occupe du projet afin d'obtenir les renseignements manquants s'ils sont connus.

Cette fiche devrait prochainement être informatisée afin de s'intégrer au cahier d'observation électronique. Cette informatisation facilitera le monitoring et l'accès en temps réel aux données de sécurité. Le data manager de la CPRC sera en mesure de croiser la recherche des données.

II-1-2-3-3 Le Comité Indépendant de sécurité (CIS) :

Le service qualité de la cellule de promotion a mis en place une procédure interne permettant de décrire le rôle et les modalités de constitution d'un Comité Indépendant de Surveillance. Nous allons en effectuer une description et exposer ses missions dans une recherche clinique.

II-1-2-3-3-1 Responsabilités :

Le CIS a pour rôle principal d'émettre des recommandations destinées au promoteur sur des modifications éventuelles, ainsi que sur la continuité ou l'arrêt d'une étude.
Pour toute la durée de la recherche, les membres du CIS analysent le risque inhérent à l'étude. Ils s'engagent à :

- ⇒ recevoir les EIG inattendus déclarés aux autorités par le médecin chargé de pharmacovigilance.

- ⇒ participer le cas échéant, à leur analyse et à la détermination du score d'imputabilité,

- ⇒ recevoir et analyser les rapports annuels de sécurité et le rapport final de l'étude,

- ⇒ participer à une réunion exceptionnelle de ce CIS en cas d'alerte particulière,

- ⇒ donner un avis sur le bénéfice/risque de l'étude au cours des réunions du CIS. En effet lorsque le comité estime d'après les données recueillies et étudiées, que le bénéfice attendu du traitement ne contrebalance pas suffisamment le risque encouru, il peut demander au promoteur un arrêt prématuré. Dans d'autre cas, il peut recommander des mesures visant à diminuer le risque de survenue d'un événement indésirable. Il peut proposer de modifier le dosage ou le schéma d'administration du médicament s'il apparaît qu'il diminue le risque de survenue d'un effet indésirable.

Cependant, le promoteur garde toujours le pouvoir décisionnel quant à l'exécution d'une ou de toutes les recommandations émises.

II-1-2-3-3-2 Evaluation de la nécessité ou non d'un CIS lors d'un essai médicamenteux :

La sécurité doit être contrôlée dans tous les essais cliniques pendant toute la durée de la recherche, mais toutes les études n'ont pas systématiquement besoin d'un CIS.
Les textes réglementaires (*art. L1123-7,2* alinéa du CSP), ne rendent pas obligatoire la constitution de ce comité notamment lorsque les produits sont bien connus, utilisés dans l'AMM, sans sur risque identifié dans la pathologie.

Le besoin est évalué pendant la phase de planification de l'essai clinique par la CPRC. Trois facteurs sont pris en compte :

- la sécurité du patient,
- la faisabilité de mise en place d'un CIS,
- l'assurance de la validité scientifique de l'étude.

Dans tous les cas, sa présence doit figurer au protocole ou son absence doit être justifiée :

- si le traitement est en insu et/ou si le protocole comporte un risque, d'effets indésirables complexes, difficiles à analyser…
- si la durée de l'étude est longue,
- s'il s'agit d'une population vulnérable (enfants, patients malades mentaux),
- si peu de connaissances sont disponibles sur le produit testé,
- si la conception de l'étude est complexe,
- si les pathologies à l'étude présentent de fort taux de mortalité.

II-1-2-3-3-3 Mise en place et surveillance d'un CIS :

Les membres sont choisis en fonction de :

- l'expertise scientifique dans le domaine concerné,
- l'expérience en recherche clinique,
- l'absence de conflit d'intérêt.

Ce choix se réalise en concertation avec les différents acteurs de la CPRC (investigateur coordonnateur, pharmacovigilant, méthodologistes…) qui interviennent sur le projet de recherche clinique. Ils émettent des propositions, s'accordent ensuite sur le choix des participants et sollicitent ces experts.

Selon ce choix, l'ARC gestionnaire de projet, le coordonnateur clinicien, et/ou le méthodologiste et/ou le pharmacovigilant s'assurent de l'accord de chaque membre et de leur engagement en termes de confidentialité et de non conflit d'intérêt. A ce jour, une attestation de participation a été mise en place au sein de la CPRC afin de formaliser l'engagement de ces experts.

Le comité comporte au minimum :

- un méthodologiste et/ou statisticien,
- un clinicien compétent dans la pathologie à l'étude,
- un pharmacologue si possible pharmacovigilant, compétent dans la classe ou pathologie étudiée,
- le pharmacovigilant représentant le promoteur ; il n'a qu'un rôle administratif et logistique ; il assure le transfert des informations vers les membres du CIS, organise les réunions et rédige les comptes rendus avec les ARC gestionnaires de projet. Il ne participe pas aux votes.

Nous allons présenter les détails de ce choix ci-dessous :

⇒ Taille :

Le nombre minimal de personne pour constituer un CIS est de trois experts, cependant en fonction des spécificités de chaque protocole, des experts de différentes spécialités peuvent être nécessaires. Pour des raisons logistiques il est conseillé de maintenir la taille de ce comité la plus réduite possible, sauf :

- pour des essais cliniques longs (pour pallier ainsi aux désistements éventuels) ;
- si le CIS doit se réunir souvent (de manière à prévoir un roulement) ;
- pour des essais cliniques complexes au niveau scientifique et éthique.

⇒ Indépendance du comité :

Les membres du comité doivent être indépendants du promoteur. Ils ne doivent en aucun cas avoir un intérêt financier selon le résultat de l'étude, ni avoir un intérêt dans la publication de l'étude.

II-1-2-3-3-4 fonctionnement du CIS et réunions :

Les membres du CIS sont informés du début effectif de l'étude et reçoivent la version définitive du protocole. Une première réunion ou contact par téléphone est souhaitable lors du début de l'étude, afin de fixer le rythme des réunions au cours de la recherche.

Les réunions sont préparées par le pharmacovigilant, le méthodologiste et l'ARC gestionnaire de l'étude pour mettre à disposition des membres du CIS les données d'évolution (inclusion, avancement, résultats préalables si disponibles…) et la synthèse des données de sécurité de l'étude.

II-1-2-3-3-5 Autres rôles :

II-1-2-3-3-5-1 Emettre des recommandations :

Le CIS a la responsabilité d'émettre des recommandations au promoteur concernant :

- ⇒ la clôture de l'essai,
- ⇒ la poursuite de l'essai accompagnée de modifications majeures ou mineures,
- ⇒ l'arrêt temporaire de l'inclusion des patients tant que l'incertitude n'est pas levée.

Etant donné que l'action du CIS a un impact direct sur la sécurité des patients, il est primordial qu'il exprime ses recommandations de façon très claire au promoteur. Les recommandations concernant des modifications doivent être accompagnées d'une quantité suffisante de données pour permettre au promoteur de prendre une décision.

Les avis ne sont que consultatifs, le promoteur n'est pas obligé de les prendre en compte. Si le CIS estime que la sécurité des participants à la recherche est mise en cause, le comité scientifique de l'étude est informé.

En cas de discordance majeure entre le comité scientifique, le CIS, le coordonnateur, et le promoteur, l'avis des AC (AFSSAPS et ou CPP) sera sollicité.

II-1-2-3-3-5-2 Conserver les comptes rendus des réunions :

Il est recommandé que le CIS conserve un rapport de chaque réunion, contenant suffisamment d'informations pour expliquer et justifier les changements demandés. [27][28][30]

III- Mise en place d'un essai clinique :

III–1 Définition :

La visite de mise en place également appelée « visite initiale ou d'activation » correspond à la réunion de lancement de l'étude avant toute sélection des patients. A l'issue de celle-ci, le centre investigateur est considéré comme « ouvert », prêt à débuter la recherche.

III–2 Pré requis :

Avant cette réunion, le promoteur effectue les démarches techniques et réglementaires obligatoires. Elles concernent :

⇒ la souscription d'une assurance de responsabilité civile,
⇒ les demandes d'autorisation à l'AFSSAPS et d'avis au CPP,
⇒ la signature d'une convention inter-hospitalière.

Préalablement à la visite de mise en place, l'ARC de promotion envoie les documents nécessaires à l'investigateur notamment le protocole, le classeur investigateur, le classeur pharmacie, les cahiers d'observation … La convention relue avec l'investigateur et le pharmacien pour valider les coûts, est adressée aux services financiers des établissements.

III–3 Rôle de la visite de mise en place :

Cette réunion est l'occasion pour les différents interlocuteurs de l'étude (investigateurs, ARC, pharmaciens, infirmières, représentants des plateaux techniques…) de se rencontrer et d'échanger autour du nouveau projet de recherche clinique.

Il revient à l'ARC de promotion de préparer, d'organiser et d'animer cette mise en place. Elle a comme objectif de s'assurer que tous les intervenants du projet soient informés de façon adéquate du sujet du protocole, du produit à l'étude et de leurs tâches respectives au cours du déroulement de la recherche. Elle permet aussi de récupérer les documents administratifs indispensables pour débuter l'essai (Curriculum Vitae (CV), conventions…) et de s'assurer que tous les investigateurs potentiels soient bien identifiés.

Pour des raisons pratiques et fonctionnelles, plusieurs modes de réalisation des réunions sont possibles. Par souci d'économie, il est fréquent que la mise en place se réalise sous forme d'une conférence téléphonique.
Quelque soit la forme de l'activation sur site ou à distance, la visite de mise en place s'adresse non seulement à l'équipe investigatrice mais aussi au pharmacien du centre où se déroulera l'étude. Les pharmaciens peuvent soit participer à la réunion avec l'investigateur et les TEC, soit bénéficier d'une activation sur le site « pharmacie ».
La seconde option est souvent choisie car elle permet à l'ARC d'approfondir avec chaque intervenant le domaine dont il est spécialiste et responsable au cours de l'étude. Par exemple les critères d'inclusions, les signes cliniques (…) seront largement détaillés avec le médecin. Pour le pharmacien, il s'agira de développer la partie abordant le circuit pharmaceutique.

III–4 Déroulement de la réunion d'activation :

L'ARC de promotion effectue une présentation à l'aide d'un diaporama et de documents supports remis au préalable (synthèse, dépliants, plaquettes informatives...). Le plan de cette présentation est plus ou moins standardisé. Au cours de la visite tous les aspects du protocole seront détaillés :

- le calendrier des visites,
- les procédures détaillées d'inclusion des patients,
- les procédures de randomisation si applicable,
- les modalités de recueil du consentement,
- les instructions de remplissage du CRF,
- la procédure de notification des évènements indésirables graves,
- les aspects logistiques (le circuit de prélèvement, la centralisation et/ou la double lecture des analyses biologiques, le circuit pharmaceutique, l'intervention de prestataires externes comme les transporteurs…),
- le monitoring concernant l'organisation et le rythme des visites.

L'ARC précise notamment les modalités de mise en place, les contraintes, les particularités et répond aux questions posées par l'équipe participant à la recherche (médecins, TEC…).

Il aborde différents points dont l'objectif est la mise en œuvre opérationnelle du projet. Le but de la visite est d'uniformiser l'information scientifique, technique et administrative des investigateurs sur le protocole et de diminuer les problèmes de communication source de difficultés majeures lors des essais multicentriques. Il est tout spécialement attentif aux points qui dépendent des pratiques locales. Par exemple, il vérifie que la préparation et l'administration des médicaments soient uniformisées et standardisées. Les examens complémentaires doivent être réalisés dans des conditions identiques.

Il vérifie sur place que les conditions pré requises soient respectées telles que l'adaptation et la disponibilité des installations et des équipements, la réception des matériels, les documents et produits nécessaires au déroulement de l'essai, et la sécurité de stockage des produits.

Concernant le circuit pharmaceutique, les modalités d'intervention du pharmacien au cours de l'étude sont décrites. Le pharmacien ou son représentant vont plutôt discuter :

- des modalités de dispensation du ou des produits,
- du budget « pharmacie »,
- de l'utilisation des ordonnances nominatives,
- des commandes/approvisionnements,
- de l'étiquetage,
- de la préparation/du reconditionnement,
- de la distribution des médicaments,
- de la traçabilité des lots et de la gestion des produits en fin d'étude.

Cette réunion permet au pharmacien de s'assurer qu'il a bien compris la logistique concernant les modalités de suivi de l'essai et l'approvisionnement de la pharmacie et qu'il dispose des moyens nécessaires à la réalisation de l'étude. Il a aussi l'assurance que la traçabilité des produits, le circuit

pharmaceutique ainsi que les conditions éventuelles de l'insu ont bien été identifiés par l'investigateur.

III–5 Documents à récupérer et à transmettre par le promoteur après la réunion d'activation :

Suite à chacune des visites, un compte rendu est rédigé, celui-ci est envoyé à l'investigateur principal et à chacune des personnes présentes à la réunion de mise en place. Ce document permet de s'assurer que l'ARC a pu traiter tous les points clés permettant aux investigateurs, TEC, pharmacien(…) de mener à bien le projet.

Des documents sont récupérés, notamment :

- la feuille de signature du protocole,
- le tableau des responsabilités,

Tableau 16 Le tableau des responsabilités

Protocole	Promoteur	Médicament(s) étudié(s)	Investigateur	Centre
BRD 06/12-X	CHU-Nantes	NA		

Nom	Prénom	Fonction	Signature	Date

- les CV (en listant les CV manquants qui devront être adressés sans délai au promoteur),
- les conventions signées,
- les valeurs normales de laboratoire.

De plus, l'ARC peut rédiger une fiche récapitulative des questions posées lors de l'activation de chaque centre participant à l'étude. Les réponses auront été rédigées par l'ARC gestionnaire de projet avec l'aide du médecin investigateur coordonnateur. Elle sera diffusée à chaque centre. Les renseignements apportés pourront être bénéfiques pour l'ensemble des intervenants.

IV Missions de la pharmacie lors de la promotion d'un essai clinique :

IV-1 Rôle de la pharmacie :

IV-1-1 Quelques chiffres :

Le pharmacien joue un rôle important dans la réalisation d'un essai clinique car il intervient à de nombreuses étapes. Il est le garant de la bonne conduite du circuit pharmaceutique du projet, qui doit être mené de manière à assurer pour chaque acte, une documentation complète et une traçabilité sans faille en conformité avec les règles des BPC.

Le tableau ci-dessous décrit la répartition de l'activité pharmaceutique de l'unité « essais cliniques » au sein des quatre principales Pharmacie d'Usage Intérieur (PUI) du CHU de Nantes. La gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie représente une activité importante, rien qu'à la PUI de l'Hôtel Dieu, 2427 dispensations ont été effectuées au cours de l'année 2008 et 206 essais cliniques étaient en cours au 31/12/08.

Tableau 17 : Activité pharmaceutique de gestion des essais cliniques au CHU de Nantes pendant l'année 2008.

2008	*PUI HD/HME (médicaments)*	*UPCO cytotoxiques*	*PUI Laënnec (médicaments)*	*SJ*
Nombre d'essais en cours au 31/12/2008	206	97	62	-
Nombre d'essais ayant donné lieu à au moins une dispensation	152	47	-	-
Nombre d'essais mis en place	89	29	18	-
Nombre de dispensations	2427	1254	589	-
Nombre de lignes de dispensations	3286	2509	680	-
Nombre de distributions	432	0	-	-
Nombre de monitorings	416	97	81	-
Nombre d'audits	0	0	0	-
Nombre de réceptions	698	180	190	-
Nombre de reconstitutions	417	2509	0	-

Source : document interne pharmacie Hôtel Dieu unité « essais cliniques ».

HD : Hôtel Dieu

HME : Hôpital de la Mère et de l'Enfant

UPCO : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

SJ : hôpital Saint-Jacques (données non renseignées)

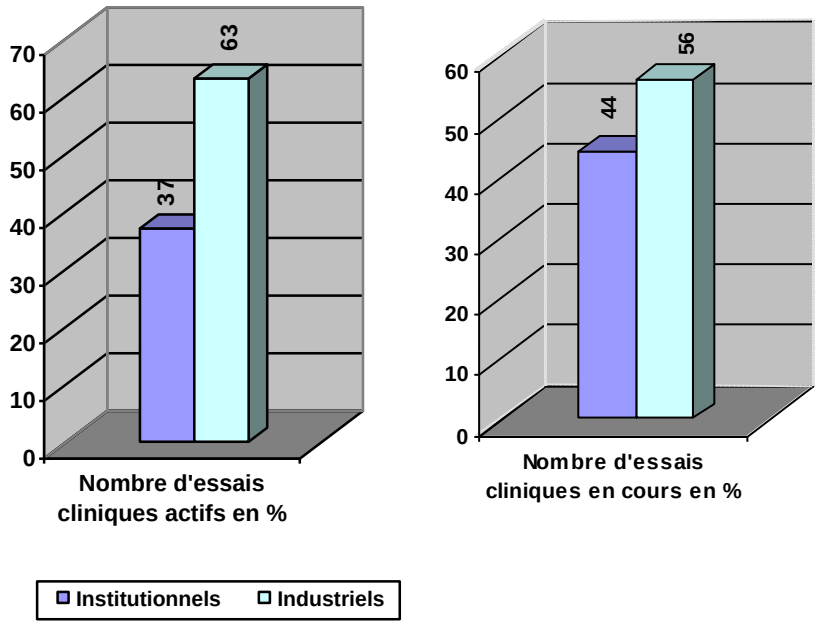


Figure 19 : Comparaison de l'activité essais cliniques institutionnels et industriels portant sur le médicament à la pharmacie Hôtel Dieu du CHU de Nantes.

Ces graphiques nous permettent d'estimer la part d'essais cliniques institutionnels réalisés à la pharmacie du CHU de Nantes. On peut remarquer que plus de cinquante pourcent des études sont de promotion institutionnelle.

Cependant seul soixante et un pourcent des essais à promotion institutionnelle sont actifs c'est-à-dire donnant lieu à des dispensations régulières contre quatre vingt trois pourcent pour les essais à promotion industrielle. Cet écart peut s'expliquer par une différence de moyens entre les projets institutionnels et industriels.

Dans un hôpital les coûts administratifs, les frais fixes, la facturation de la pharmacie et les coûts de séjour d'hospitalisation sont réduits au maximum. De même, les frais d'imagerie ou de prise en charge technique (biologie de routine) sont réduits car le protocole s'inclut le plus souvent dans la pratique courante. Des surcoûts proviennent des rémunérations des TEC, IRC et des frais de laboratoire ou d'imagerie lorsque les examens sont réalisés en sus ou très spécifiques (nécessité d'un appareil dédié pour un dosage, mobilisation de salles de radiologie pendant un temps donné…) donc coûteux.

Pour mettre en place un protocole, avec des surcoûts, le promoteur doit en trouver le budget pour ne pas porter préjudice au fonctionnement de l'établissement et du système de l'assurance maladie. Il ne possède pas à la différence des promoteurs industriels de fonds propres à utiliser. Cependant les projets industriels permettent de transférer de l'argent des protocoles industriels aux protocoles institutionnels pour les soutenir et avoir plus de personnels dédiés.

IV-1-2 Rôle de la pharmacie dans la promotion d'un essai clinique :

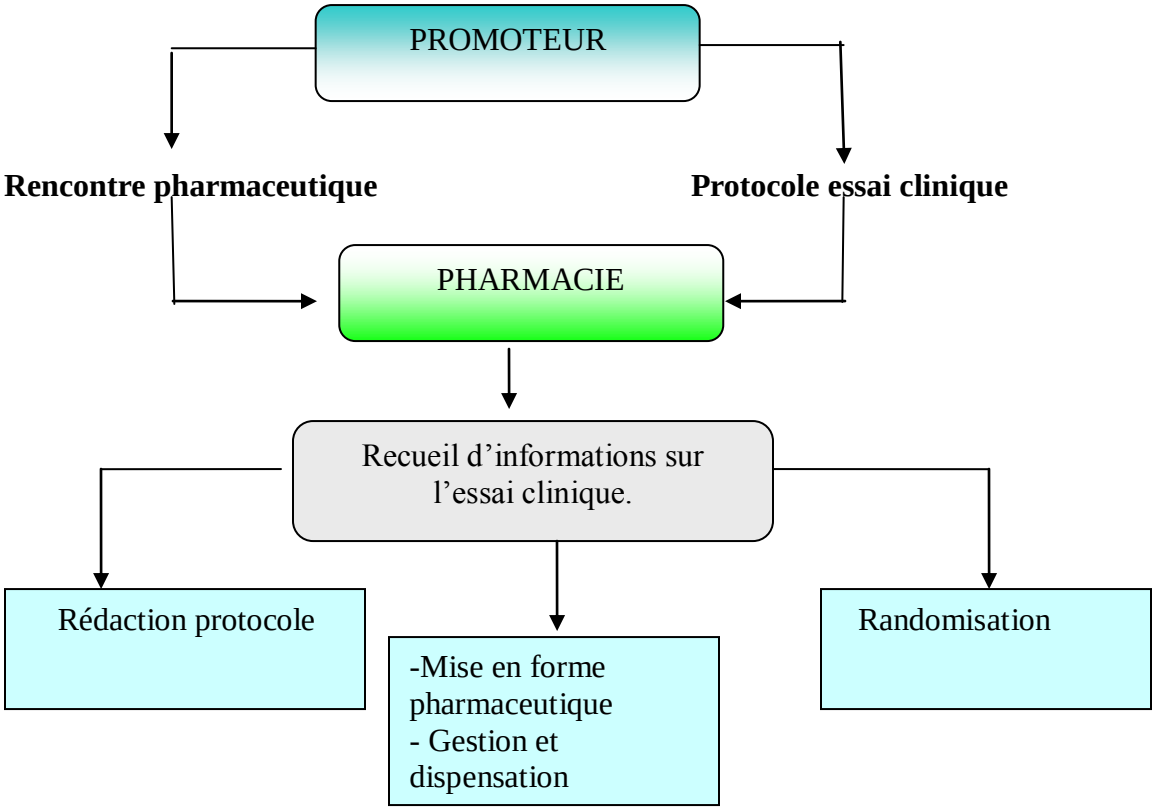


Figure 20 : Rôle du pharmacien dans la réalisation d'un essai clinique au CHU de Nantes.

IV-1-2-1 Conception du protocole :

Le pharmacien joue un rôle important lors de la promotion d'un essai clinique. En plus de son activité principale de dispensation pharmaceutique, il est souvent sollicité lors de l'élaboration du protocole. Il procède à une relecture des propositions émises par l'investigateur et valide la description du ou des médicaments expérimentaux, vérifie la conformité et la justification de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée de traitement. Il lui revient de préciser les conditions de stockage, de circuit des traitements dans l'établissement ou entre établissements.

En association avec le pharmacovigilant, il vérifie la description des effets indésirables attendus ainsi que la liste des traitements associés autorisés ou non pendant l'étude. Le pharmacien propose en fonction des traitements, la méthode et la procédure de mise en insu. Il décrit alors dans le protocole la fabrication prévue pour ces médicaments.

IV-1-2-2 Evaluation de la faisabilité de l'étude :

Le pharmacien participe à l'évaluation du projet, concernant les points suivants :

- la faisabilité technique et la planification dans le temps des activités pharmaceutiques,
- le calcul du coût pharmaceutique (voir tableau 18) en tenant compte du temps pharmacien, des devis de prestation, des coûts de fabrication, de stockage (achat de réfrigérateurs)…
- la planification du circuit des produits.

Tableau 18 : Exemple de tableau proposé dans un cahier des charges pour établir les surcoûts pharmaceutiques.

Prestations particulières	**Temps moyen**	**Coût moyen €**
Etude de faisabilité pharmaceutique	8 h	196,08 €
Coordination des envois de traitement pour une étude multicentrique promue par le CHU de Nantes : - détermination du circuit des médicaments expérimentaux - réalisation du dossier de demande d'autorisation à distribuer à l'AFSSAPS (délai de réponse : 2 mois) - rédaction des documents nécessaires : annexe pharmaceutique pour les PUI des centres coordinateurs, documents internes	24 h	588,24 €
Distribution de médicaments expérimentaux à différents centres investigateurs dans le cas des essais multicentriques à promotion interne, sans suivi des températures durant le transport	45 min /envoi	45 min x 924 = 693 heures = 16 985,43 €
Achat, importation et approvisionnement en médicaments expérimentaux pour les essais à promotion interne	3 h / approvisionnement	9 h = 220,59 €
Suivi des stocks, questions pharmaceutiques, gestion des problèmes de stockage, utilisation des produits, péremptions etc. dans les centres investigateurs	4 h / an / centre pour la durée de l'étude	15 x 5 x 4 = 300 heures = 7 353 €
Total	**764 heures**	**25 343,34 €**

IV-1-2-3 Participation aux démarches administratives :

Lors de la constitution du dossier de demande d'autorisations, la pharmacie en collaboration avec la CPRC intervient dans l'élaboration du dossier technique relatif aux produits. Elle demande également les autorisations nécessaires pour la distribution, l'importation et la fabrication des produits à l'étude.

Le pharmacien a en charge avec la CPRC la gestion des contrats de prestation, la rédaction du cahier des charges, la réalisation des devis et la négociation des contrats avec les sociétés prestataires. En effet, les discussions avec les entreprises spécialisées concernant les opérations pharmaceutiques (mise en forme galénique, conditionnement, étiquetage…) sont très techniques (stabilité des produits, contrôles à effectuer, constitution des dossiers de lots…) et relèvent de la compétence d'un pharmacien.

IV-1-2-4 Participation au monitoring :

- visite de mise en place

Le promoteur informe le pharmacien des divers éléments de l'essai par la remise du protocole et de différents documents (avis du CPP, attestation d'assurance, brochure investigateur, certificats

d'analyse …..). Au cours de cette visite, une fiche d'informations normalisée est remplie et permet de connaître et de définir les opérations à effectuer par la pharmacie. Le pharmacien assure notamment la gestion logistique des produits pharmaceutiques concernant :

- l'approvisionnement,
- la dispensation,
- la comptabilité,
- le stockage,
- les retours/destructions,
- le suivi des conditions de stockage,
- le suivi des dates de péremption,
- l'envoi dans les centres…

Dans certains cas, il est souhaitable et prévu que cette réunion soit tripartite (promoteur, investigateur et pharmacie) afin de décider d'une éventuelle intervention de la pharmacie pour optimiser les conditions de dispensation.

Suite à cette visite d'activation, chaque protocole fait l'objet de la création d'un dossier regroupant le protocole, la brochure du produit, les pièces réglementaires (avis du CPP, attestation d'assurance, déclaration à l'AFSSAPS…) Tous ces documents sont rangés dans ce dossier comprenant également les différentes correspondances reçues et envoyées, les accusés de réception et bulletins d'analyses des produits, les comptes rendus des visites de monitoring et de clôture.

Ce dossier doit être archivé et conservé durant quinze ans au moins après la clôture de l'essai. A partir de ces informations, et en tenant compte des procédures générales de gestion et de dispensation des produits pour essai clinique, seront rédigées des modalités de dispensation spécifiques à l'essai dans le cas où une dispensation nominative a été prévue. Ces modalités sont regroupées dans un classeur, mis à jour régulièrement, auquel doit se référer l'interne ou le pharmacien devant dispenser un médicament pour expérimentation.

- **Au cours de l'essai sur le site « pharmacie »**

Des monitorings réguliers sont réalisés à la pharmacie. Le but est de :

- vérifier la dispensation des produits concernant notamment les ordonnances et le respect de la randomisation,

- s'assurer de l'absence de problème d'approvisionnement, d'étiquetage et de reconditionnement,

- s'assurer de la traçabilité des traitements et de leur bonne gestion conformément au protocole.

- vérifier le retour des boîtes vides, le cas échéant.

Tout amendement au protocole concernant le traitement à l'essai doit parvenir au pharmacien.

- **visite de clôture**

Cette ultime visite permet de finaliser la gestion des produits, comptabiliser les prestations effectuées, organiser le retour vers le promoteur des unités prescrites et rapportées par le patient utilisées ou non, procéder à la destruction des unités thérapeutiques sur site si nécessaire, et s'assurer de la conformité du contenu du dossier avant archivage.

IV-1-3 Actes pharmaceutiques en cours d'essais :

IV-1-3-1 Approvisionnement et réapprovisionnement :

Les modalités d'approvisionnement initial dépendent de l'essai :

- si l'étude porte sur une pathologie devant être traitée en urgence, un stock initial est envoyé dès l'ouverture du centre en s'assurant des possibilités de gestion sur place,

- cependant si le délai entre la randomisation et le début du traitement est long ou si le turn over de l'étude est faible, le stock de médicaments sera envoyé à partir de l'inclusion du premier patient.

- pour certains protocoles, nécessitant une préparation spécifique, il existe une dispensation en temps réelle.

- pour les traitements coûteux, à prescription restreinte, la gestion en flux tendu, avec stock limité après inclusion d'un patient est aussi une possibilité.

Ces aspects logistiques sont prévus par l'ARC de gestion de projet en collaboration avec l'investigateur coordonnateur lors de la conception du protocole.

Le réapprovisionnement peut-être :

- automatique, dans ce cas, il est géré par l'investigateur et les TEC par le système Interactive Voice Response Systems (IVRS) (qui est un système de boîte vocale permettant de faciliter la cueillette, la gestion et l'enregistrement de renseignements sur les essais cliniques) ou par le cahier d'observation électronique.

- non automatique, la pharmacie assure la gestion de son stock qui est défini au préalable avec le promoteur.

IV-1-3-2 Réception et stockage :

Lors de la réception, il est effectué un contrôle pharmaceutique de la conformité de la livraison et des conditions de conservation. Un accusé de réception est envoyé soit par courrier, fax, système IVRS ou internet. Les unités thérapeutiques sont stockées dans des secteurs spécifiques identifiés en s'assurant que les conditions de stockage soient conformes au protocole.

Les lieux de stockage sont sécurisés et conformément aux BPC, la pharmacie assure quotidiennement un relevé manuel des températures minimales et maximales pendant les jours ouvrés, et un relevé informatique sous forme de courbe tous les jours, imprimé une fois par semaine. Ces relevés seront contrôlés lors des visites de monitoring et gardés dans le dossier de l'étude.

IV-1-3-3 Gestion des unités thérapeutiques :

Comptabilité

Un inventaire de tous les produits reçus, dispensés, retournés par les patients, périmés, retournés au promoteur et détruits sur site est effectué mensuellement pour l'ensemble des produits et selon les protocoles en fonction des approvisionnements, des monitoring, des clôtures…

Traçabilité

Un système de documentation est mis en place pour assurer la traçabilité de tous les produits à l'étude. Une fiche de gestion de stocks est tenue à jour lors de toute réception et dispensation à un patient.

IV-1-3-4 Préparation des traitements :

Les traitements sont préparés conformément aux bonnes pratiques de fabrication, à la PUI ou à l'UPCO pour la reconstitution des chimiothérapies du CHU, toujours sous l'autorité d'un pharmacien.

IV-1-3-5 Dispensation :

Les modalités de dispensation sont variables d'un essai à l'autre en fonction :

- du protocole (traitement d'urgence, délai de randomisation, conditions de conservation…),
- des contraintes locales (consultations de l'investigateur, ouverture de la pharmacie),
- de l'accord passé avec l'investigateur et le promoteur.

Ainsi comme nous avons pu le voir, les activités du pharmacien en charge des essais cliniques au CHU Hôtel Dieu à Nantes sont très variées. Il est notamment le garant de la qualité des activités pharmaceutiques (bon étiquetage, délivrance du bon dosage, gestion des périmés…) et de l'application des bonnes pratiques afin d'assurer la sécurité des patients.

V- Procédures de mise en insu et de levée d'aveugle :

V-1 La mise en insu :

La mise en insu est une méthode permettant de masquer l'identité du traitement :

- au patient, lorsqu'il s'agit d'un simple insu,
- au patient, au clinicien, et à l'ARC de monitoring, lorsqu'il s'agit d'un double insu.

Dans les essais, le terme " EN AVEUGLE " réfère au fait que les participants, les soignants et parfois ceux qui collectent et analysent les données cliniques ne sont pas informés du type d'intervention assigné, afin qu'ils ne soient pas influencés par cette connaissance. La procédure d'aveugle est importante pour prévenir les biais.

L'aveugle des patients est important car la connaissance du groupe d'attribution peut influencer la réponse au traitement. Les patients qui savent qu'un nouveau traitement leur a été attribué peuvent manifester une attitude favorable ou une anxiété accrue. De même, les patients assignés au traitement de référence peuvent se sentir lésés ou rassurés. L'utilisation de traitements contrôles sous forme de placebo, couplée à une procédure d'aveugle appliquée aux patients, est destinée à empêcher les biais qui résulteraient d'effets non spécifiques associés à la prise du traitement (effet placebo).

La procédure d'aveugle appliquée aux patients et aux soignants empêche **les biais de réalisation**. Ce type de biais peut survenir si des interventions supplémentaires (parfois appelées « co-traitements») sont dispensées ou recherchées de façon préférentielle par les participants dans un des groupes de comparaison de l'essai. La décision de retirer un participant de l'étude ou d'ajuster la dose de médicament pourrait facilement être influencée par la connaissance du groupe d'attribution du participant.

La procédure d'aveugle appliquée aux patients, aux soignants, et aux autres personnes (par exemple, les radiologues) impliquées dans l'évaluation des résultats, minimise le risque **de biais de détection,** également appelés biais lié à l'observateur, biais d'attestation ou biais d'évaluation. Ce type de biais survient si la connaissance de l'attribution d'un patient influence la procédure d'évaluation du résultat.

Enfin, l'application de la procédure d'aveugle aux biostatisticiens du CHU qui analysent les données peut également prévenir les biais. La connaissance de l'intervention administrée peut influencer le choix des stratégies et des méthodes d'analyse.

Les essais sans aucune procédure d'aveugle sont dits " OUVERTS ". Ce type de design est courant lors de l'exploration initiale d'un médicament (essais de phase II).

Contrairement à la non-divulgation de l'allocation, l'aveugle n'est pas toujours approprié ou possible. Un exemple est un essai comparant les niveaux de douleur associés à un prélèvement de sang à l'oreille ou au pouce. L'aveugle est particulièrement important quand les mesures de résultats impliquent un certain degré de subjectivité, comme l'évaluation de la douleur ou de la cause d'un décès. Cela est moins important pour des critères objectifs, comme le décès quel qu'en soit la cause, lorsqu'il y a peu de place pour un biais d'attestation. Cependant, même dans ce cas, l'absence d'aveugle dans n'importe quel essai peut conduire à d'autres problèmes, comme un biais d'attrition.

Une levée d'insu peut intervenir en cas d'urgence, si la prise en charge du patient en dépend et/ou en cas d'EIG inattendu. Les modalités de mise en insu et de levée d'aveugle doivent cependant être précisées dans le protocole afin de répondre à la nécessité d'alerte des autorités. [12], [20], [37]

V-2 Randomisation et conservation de l'information :

Un essai contrôlé randomisé est un essai dans lequel les patients sont répartis entre le groupe contrôle et le groupe expérimental de manière aléatoire. La technique de randomisation permet d'obtenir la plus grande similitude possible entre les groupes pour tous les facteurs connus et inconnus ayant trait aux patients et susceptibles d'influencer le résultat d'une étude. Chaque patient a alors la même chance de recevoir le traitement A ou B.

Dans les essais en double aveugle, les moyens de randomisation permettent d'attribuer un numéro de boîte de traitement à délivrer au patient. Cette boîte contient soit le traitement étudié soit le traitement contrôle

Deux types de randomisation peuvent être utilisés à la CPRC :

- *la randomisation par un logiciel* (TenAlea)

TenAlea est un logiciel de randomisation électronique via internet utilisée au CHU de Nantes qui facilite la randomisation et son suivi au cours de l'étude. Les investigateurs peuvent se connecter grâce à un login et un mot de passe et y saisissent les informations demandées propres à chaque étude :

- les initiales du patient,
- la date de naissance,
- le respect des critères d'éligibilité de l'étude…

A chaque randomisation une notification par mail est envoyée en aveugle à l'investigateur et en ouvert au pharmacien du centre et au biostatisticien responsable de la randomisation. Les notifications sont conservées et maintenues accessibles pour les pharmacies distributrices.

Ce logiciel permet :

- l'absence d'enveloppe de randomisation, ce qui hôte le risque de perte ou d'erreur dans l'attribution des enveloppes aux patients,

- la possibilité, pour les études en double insu, de maintenir l'aveugle en adressant des notifications précisant uniquement le numéro de randomisation du patient sans préciser le bras de randomisation.

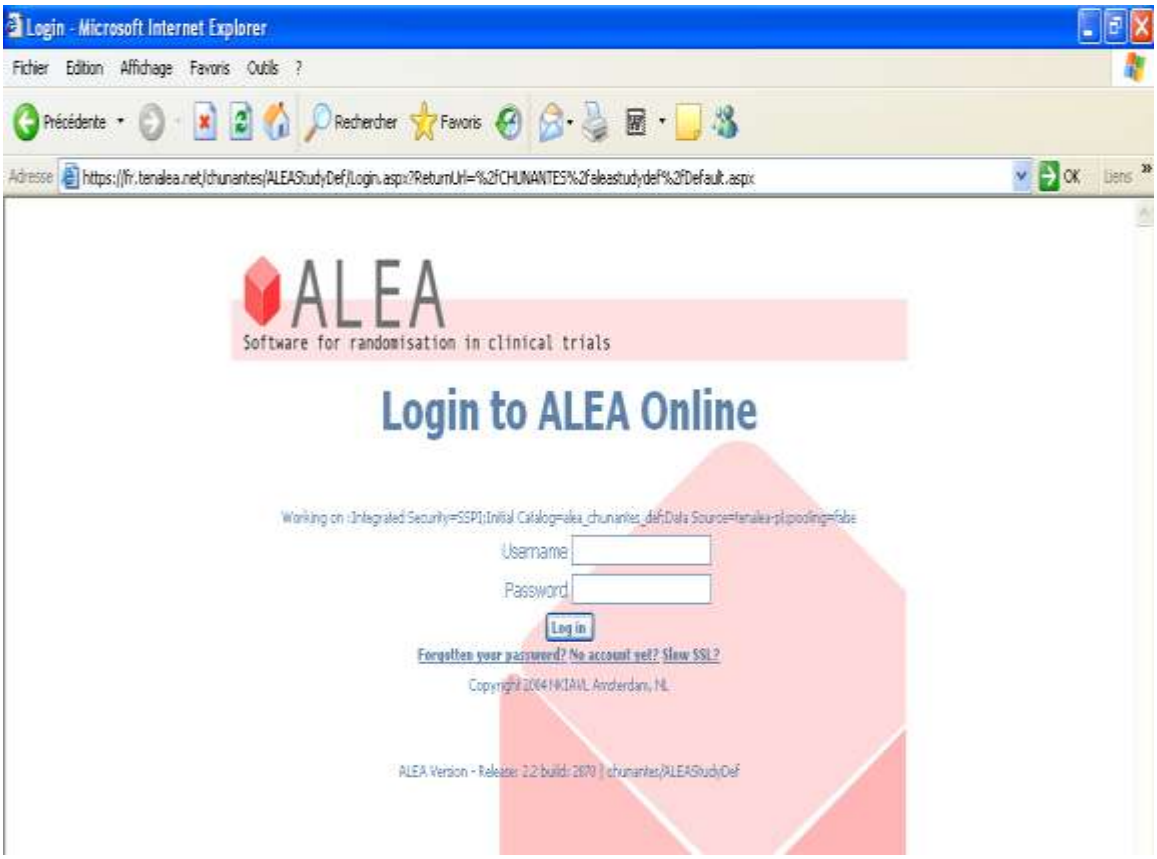
- la possibilité pour les investigateurs de lever l'aveugle, en cas de nécessité, via le même site internet.

- la possibilité, pour les personnes intervenant dans l'étude (investigateurs, ARC, pharmaciens…) de recevoir l'ensemble des notifications et être ainsi informées du nombre d'inclusions dans l'étude en temps réel.

Nous allons décrire la procédure d'utilisation de ce logiciel Ten Alea. Il existe une présentation type réalisée par les biostatisticiennes de la CPRC. Cette présentation utilise comme exemple une étude à promotion interne visant à évaluer un traitement chez des patients porteurs d'un trouble du rythme

1) Pour commencer cliquer sur « ALEA online Randomisation & study definition »

2- Saisir le « **username (login) et le password (mot de passe)** » puis cliquer sur le bouton « Log in »

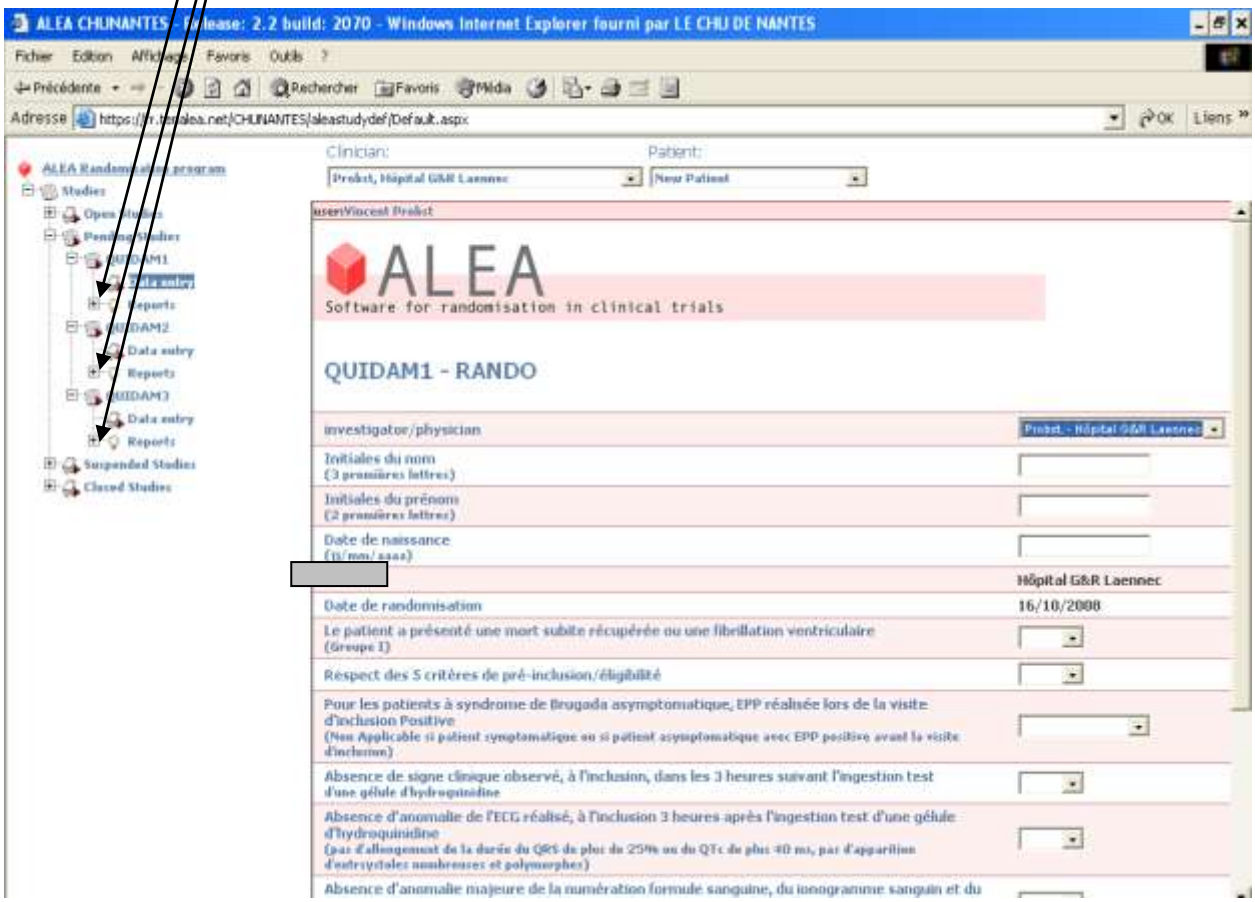


3) Cliquer sur le :
   - « + » de Studies
   - « + » de Open Studies si l'étude est ouverte (sinon Pending Studies)
   - Choix du groupe

     « + » si le patient a présenté une mort subite récupérée ou une fibrillation ventriculaire

     « + » si le patient a fait une syncope

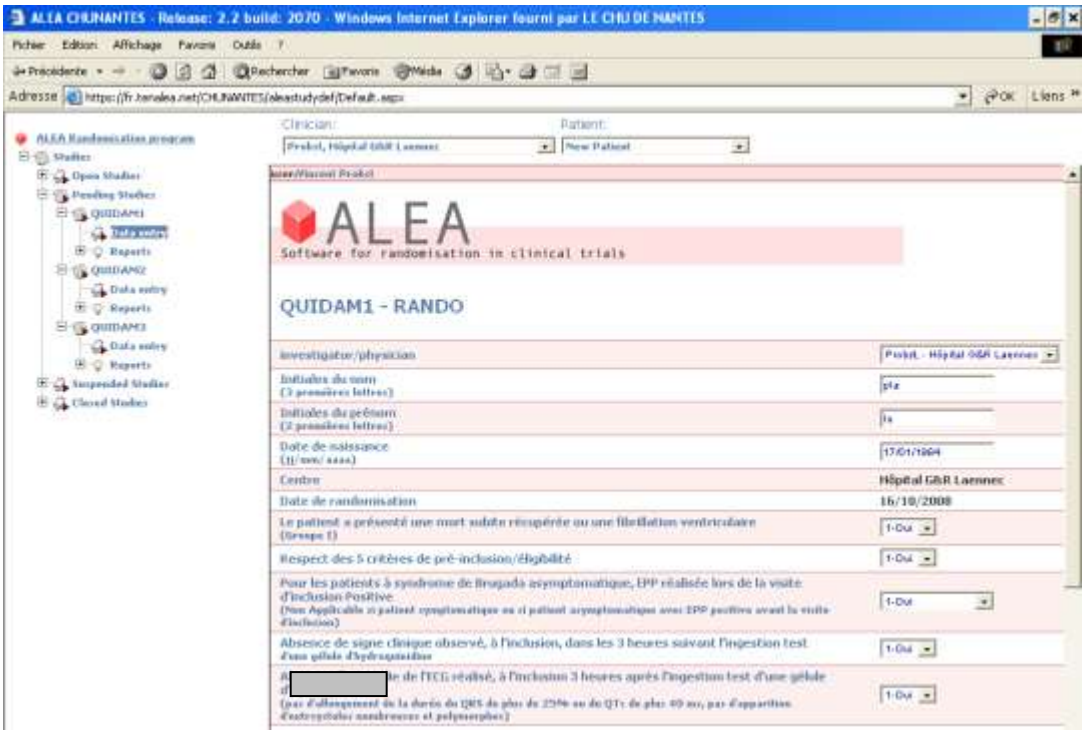
     « + » si le patient est asymptomatique mais présente un sus-décalage spontané du segment ST et a présenté un trouble du rythme grave lors de l'exploration électrophysiologique.
   - Data entry sur le choix du groupe correspondant



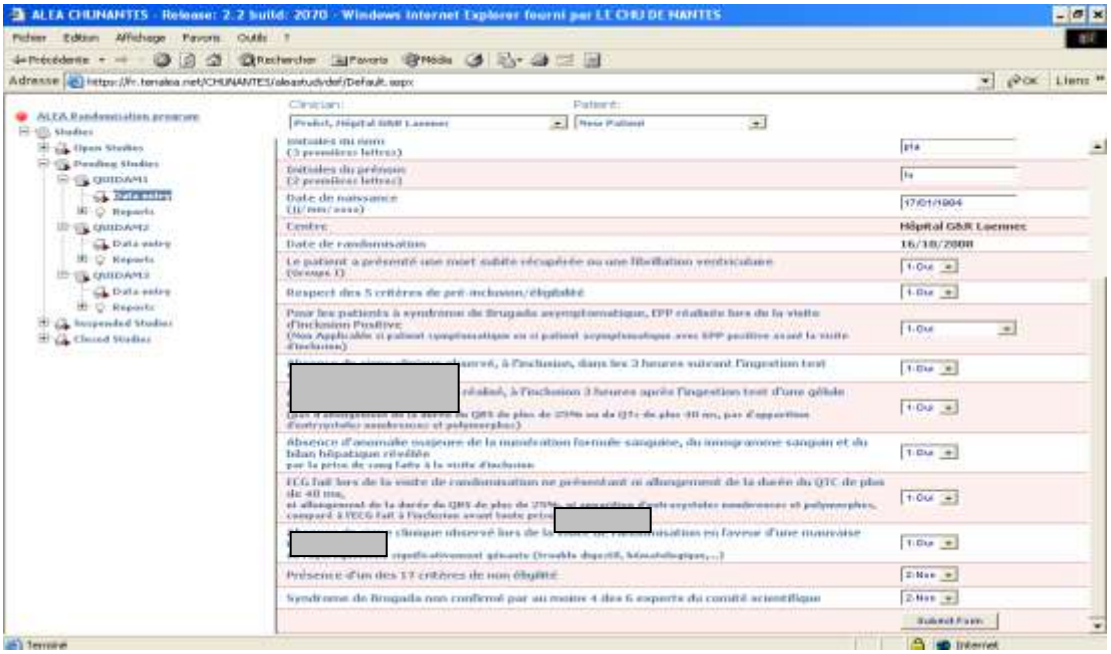
4) Remplir toutes les questions comme sur l'exemple ci-dessous.

Remarque : Un patient ne peut être randomisé que si :

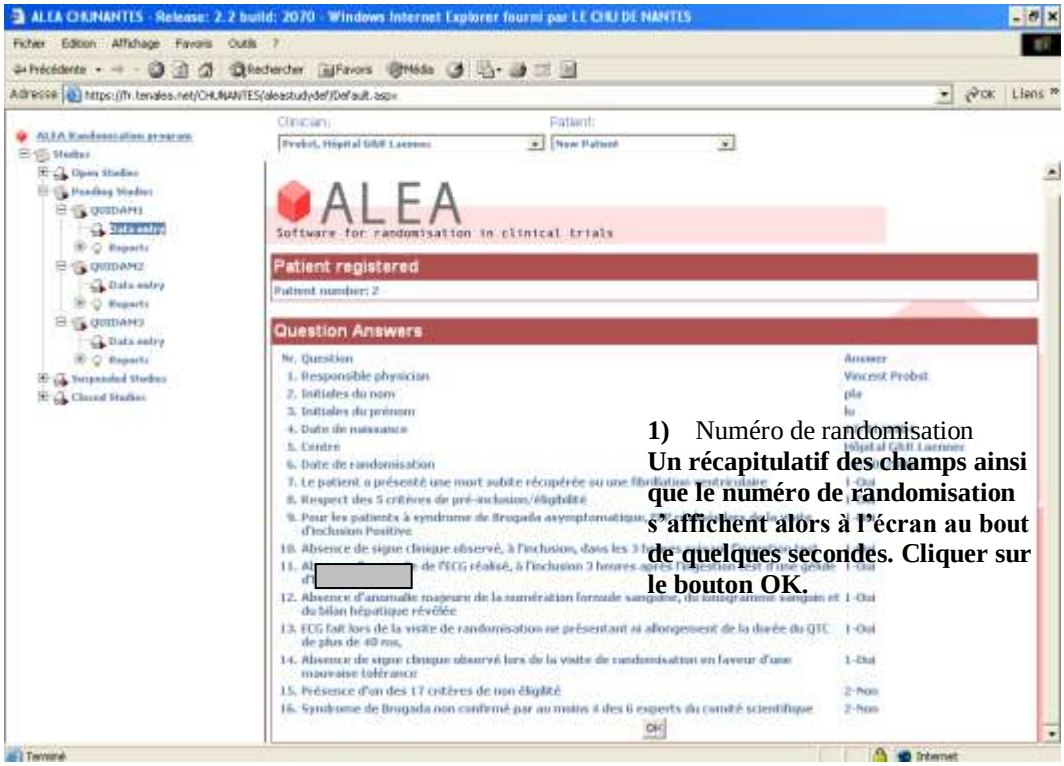
- toutes les questions sont saisies,
- il répond aux critères d'inclusion et respecte les critères d'exclusion.



5) Cliquer sur « Submit form » à la fin de la saisie :



6) Un récapitulatif des champs ainsi que le numéro de randomisation s'affichent alors à l'écran au bout de quelques secondes. Cliquer sur le bouton OK.



7) Une confirmation par mail (avec fichier pdf joint) est automatiquement envoyée par TenAlea :

- à l'investigateur
- à toutes les personnes qui suivent les inclusions.

- *randomisation manuelle*

Lorsque la randomisation est manuelle, des listes sont générées, et conservées par le biostatisticien responsable. Elles sont transférées aux pharmacies impliquées dans l'essai par les biostatisticiens (ou le cas échéant, à toute entité étant identifiée comme responsable de levée d'insu, en dehors des investigateurs).

En aucun cas l'ARC responsable de l'étude, les TEC ou les investigateurs ne doivent avoir accès à la liste de randomisation. Le cas échéant, des enveloppes de décodage peuvent être produites, notamment si la levée d'insu est réalisée par un service investigateur.

A la fin de l'essai, les enveloppes sont récupérées par l'ARC de promotion et conservées dans le dossier du promoteur comme preuve de conservation de l'aveugle.

V-3 La levée d'insu

V-3-1 Circonstances

La levée d'insu est requise au cours d'un essai clinique :

- *pour un clinicien*, devant un état pathologique du patient, lorsque la connaissance de cette information modifie la prise en charge immédiate du malade.

- *pour le promoteur*, lorsque la connaissance de cette information est nécessaire à la gestion des EIG.

V-3-2 Modalités de levée d'insu :

La levée d'insu peut intervenir dans différentes circonstances :

- *pour des raisons cliniques de prise en charge du patient*

L'investigateur prend la décision de lever l'insu lorsqu'il le juge nécessaire au regard de l'état du patient. Dans tous les cas, elle est documentée et expliquée à la CPRC.

Elle peut être réalisée par la pharmacie de l'établissement, si elle est impliquée dans l'essai, aux heures ouvrables et en période de garde. Pour le CHU de Nantes, un interne localisé à l'Hôtel Dieu assure toutes les gardes pour les trois pharmacies (Saint Jacques, Hôtel Dieu, Hôpital Nord). En cas de demande de levée d'insu, il en réfère à un pharmacien d'astreinte qui se déplace à la pharmacie du centre demandeur.

Elle peut aussi être réalisée par un investigateur, ou toute personne impliquée, dans les conditions prévues au protocole, et dans le respect de cette procédure.

- *Par le médecin chargé de pharmacovigilance de la CPRC*

Lorsqu'un cas d'EIG est transmis à la CPRC dans le cadre d'un essai clinique en insu, l'ARC saisit le cas dans la base Safety E@sy en utilisant la fonctionnalité « étude en aveugle ».

Le pharmacovigilant analyse le cas en considérant qu'il s'agit à priori du traitement à l'essai : il évalue son caractère de gravité, la relation causale et se base sur les documents de référence pour définir le caractère attendu ou inattendu.

Le pharmacovigilant dispose d'un accès à la liste de randomisation (via les biostatisticiennes responsable de la randomisation). L'insu doit être levée en cas de survenue d'un EIGi afin d'en assurer la saisie dans la base « Safety Easy » et la transmission aux autorités à des fins d'alerte. L'insu devra également être levé pour la rédaction du rapport annuel de sécurité lorsque cette information est nécessaire à l'interprétation du rapport bénéfice/risque. La non levée de l'aveugle sera justifiée dans le rapport. Par exemple dans le traitement d'une pathologie neurologique type démence, les EIG rapportés dans les deux bras correspondent aux EI attendus ou à l'évolution de la pathologie, la non divulgation de l'aveugle est justifiée dans ce cas et permet de ne pas déséquilibrer l'analyse annuelle des données de sécurité.

VI - La pharmacovigilance au cours d'un projet de recherche clinique :

VI –1 Rappel des points forts de la transposition de la Directive Européenne :

Au CHU de Nantes, la CPRC permet de répondre aux exigences de la réglementation et de gérer la sécurité d'une centaine de protocole par an. La Directive Européenne de 2001 adaptée à la législation française a imposé aux promoteurs d'essais cliniques une réorganisation complète de la pharmacovigilance. Ces textes ont entraîné un accroissement de la responsabilité de la cellule de promotion dans le recueil, l'analyse et la gestion des évènements indésirables, ce qui a notamment conduit à :

- la mise en place d'un système qualité portant sur la vigilance des essais cliniques :
  - Rédaction et diffusion de procédures et de documents types (trames standards de rapports annuels de sécurité, fiches de recueil des EIG, courriers types à envoyer aux autorités de santé (…)),
  - Recrutement d'un praticien chargé de la pharmacovigilance.

- la mise à disposition des informations de sécurité à l'AFSSAPS,

- l'achat et la mise en place d'une base de données dédiée à la pharmacovigilance, permettant l'interprétation des EIG et la transmission des EIGi.

- La mise à disposition d'informations provenant de l'AFSSAPS (nouvelle réglementation, alertes…) pour former le personnel de la CPRC.

Ces différentes actions ont permis de répondre aux exigences en termes de qualité réglementaire.

VI-2 Circuit de vigilance :

La gestion des EIG au sein de la CPRC répond à un circuit établit pour optimiser le temps de gestion des formulaires reçus et ainsi contrôler les délais de transmission aux autorités françaises et européennes.

Les évènements indésirables non graves ne sont pas déclarés à la CPRC, ils sont enregistrés dans le dossier des patients (papiers ou CRF), conservés et vérifiés lors des monitorings sur site par les ARC de promotion. [20] [27] [37]

Ils ne sont centralisés et utilisés pour l'analyse qu'en fin d'étude ou lors d'analyses intermédiaires lorsque celles-ci sont prévues au protocole.

VI-3 Processus de déclaration des EIG et analyse à la CPRC :

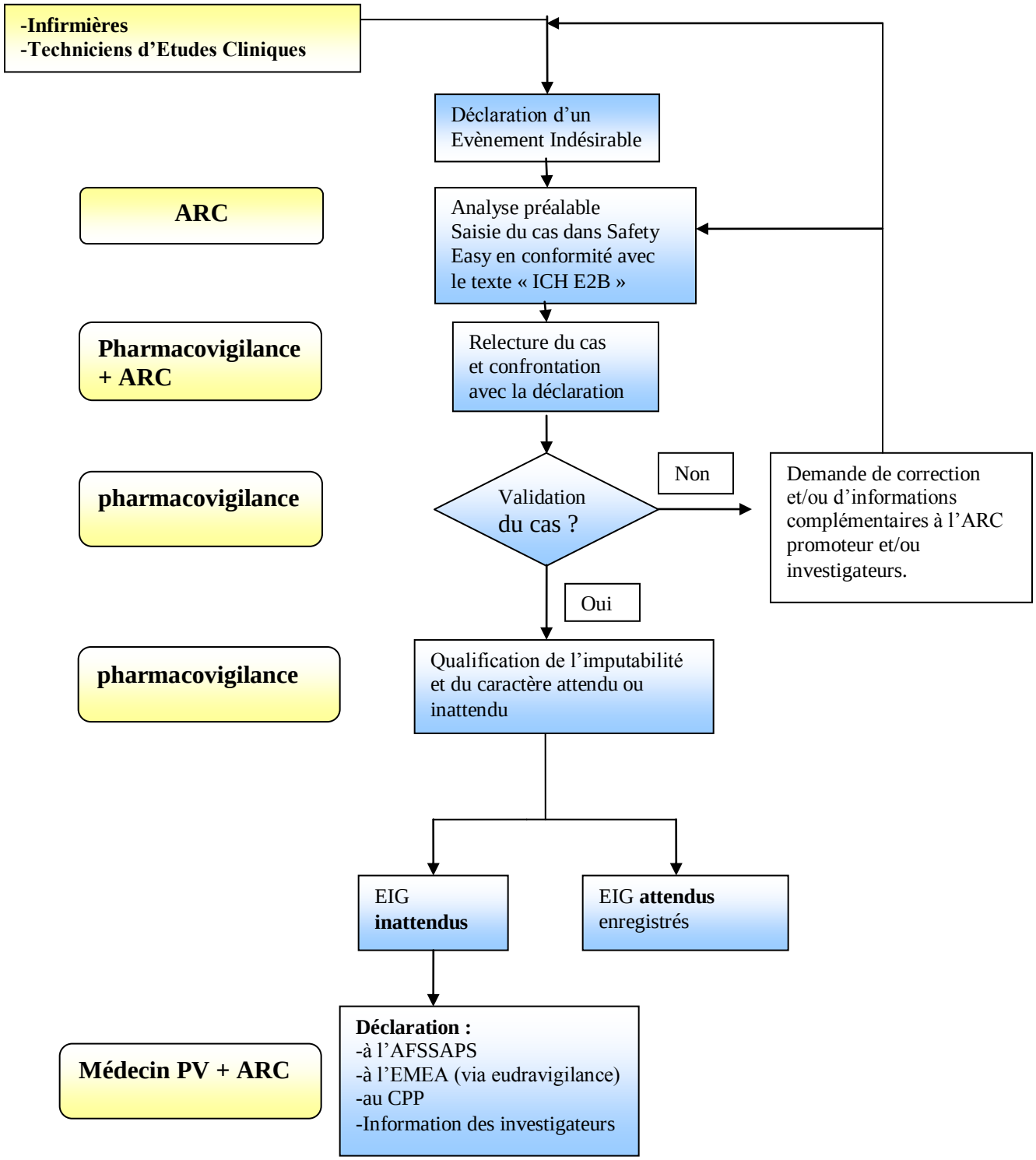


Figure 21 : Circuit de déclaration des EIGi.

Dès qu'un évènement indésirable est jugé « grave » par l'investigateur, il doit le déclarer par fax à la cellule de promotion à l'aide des fiches de recueil disponibles sur le site intranet du CHU où la fiche est vierge ou dans le cahier du protocole où les fiches sont identifiées et portent le numéro du protocole. Il est prévu d'inclure cette fiche au cahier d'observation électronique.

L'ARC de promotion après avoir identifié l'étude, l'investigateur et le patient, saisit les données du cas dans le logiciel de pharmacovigilance « Safety Easy ».

Le médecin chargé de pharmacovigilance relit le cas. Il contrôle la qualité des données recueillies. La fiche de déclaration doit contenir au minimum les renseignements réglementaires imposés par l'International Conference on Harmonisation (ICH) et les informations indispensables liées au protocole. Bien évidemment une cohérence médicale est nécessaire à l'interprétation de l'effet.

Si certaines informations font défauts telles que la date de dernière administration du traitement à l'étude ou de survenue de l'évènement, un retour vers l'investigateur ou son équipe est nécessaire pour compléter les données manquantes et obtenir des informations complémentaires nécessaires à la compréhension de l'événement et à l'exclusion de diagnostic différentiel.

Dans les principaux problèmes, on note fréquemment que l'EIG déclaré soit une hospitalisation hors celle-ci n'est pas un EIG en lui-même mais un critère de gravité, ce qui est important à identifier est le motif qui a conduit à cette hospitalisation.

VI-4 Cotation de l'imputabilité

L'imputabilité est une technique d'évaluation qui permet d'attribuer un score de probabilité entre l'administration d'un traitement et la survenue d'un événement. En France, la méthode d'imputabilité retenue par les autorités est celle développée par Begaud B et al. [10] Elle est basée sur trois critères. L'imputabilité française à la particularité de bien prendre en compte le médicament, sa cinétique dans le critère chronologique, son mode d'action dans le critère sémiologique et la notoriété de l'effet dans le critère bibliographique.

Cependant, ces critères ne sont pas acceptés au niveau international où plusieurs systèmes aboutissent à définir un niveau de responsabilité du médicament dans la survenue d'effets indésirables. Afin d'avoir un degré d'harmonisation avec la terminologie utilisée à l'EMEA, les pharmacologues et pharmacovigilants des hôpitaux du Grand Ouest ont mis au point un tableau de cohérence (présenté en annexe n°5« Mode Opératoire : imputabilité des cas de pharmacovigilance. ») avec la méthode française. Ce tableau n'a cependant pas de valeur réglementaire.

Les ARC utilisent ce mode opératoire et le médecin chargé de pharmacovigilance valide ou non l'imputabilité du cas.

o Le critère chronologique

Il prend en compte les délais d'administration du médicament, la survenue de l'évènement, son évolution en fonction de la pharmacocinétique du produit.

Tableau 19: Table de décision combinant les critères chronologiques (C).

Administration du Médicament	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
Arrêt du médicament	READMINISTRATION du Médicament (R)						
	R (+)	R (o)	R (-)	R (+)	R (o)	R (-)	
Evolution suggestive : Régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : Régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : Absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

C0 : paraissant exclure le rôle du médicament C3 : Chronologie vraisemblable
C1 : Chronologie douteuse C2 : Chronologie plausible

o Le critère sémiologique

Il s'appuie sur le mécanisme d'action et les propriétés pharmacologiques du médicament ainsi que sur les signes différentiels cliniques. Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

Tableau 20 : Table de décision combinant les critères sémiologique (S).

SEMIOLOGIE (CLINIQUE OU PARACLINIQUE) augmentation de l'effet pharmacologique						
Autre explication non médicamenteuse	**Évocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)**			**Autres éventualités sémiologiques**		
Autre explication non médicamenteuse	**EXAMEN COMPLEMENTAIRE SPECIFIQUE FIABLE (L)**					
	L (+)	**L (0)**	**L (-)**	**L (+)**	**L (0)**	**L (-)**
Absente (après bilan approprié)	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**
Possible (non recherchée ou présente)	**S3**	**S2**	**S1**	**S3**	**S1**	**S1**

S1 : Sémiologie douteuse S2 : Sémiologie plausible S3 : Sémiologie vraisemblable

- Le critère bibliographique ou imputabilité extrinsèque

Il rend compte de la notoriété de l'effet indésirable pour le médicament. L'analyse des données bibliographiques disponibles aboutit à une cotation de quatre degrés allant de B0 à B3, qualifiant de façon croissante le degré de connaissance antérieure de l'effet évalué.

B3 : effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles (VIDAL, MARTINDALE…)
B2 : effet non notoire seulement publié une ou deux fois.
B1 : effet décrit ne correspondant ni à la définition du score B3, ni à celle du score B2.
B0 : effet rapporté semblant tout à fait nouveau et n'ayant jamais été publié.

- Imputabilité intrinsèque

Un tableau croisé entre les deux critères spécifiques du cas donne l'imputabilité dit « intrinsèque ». Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux 19 et 20.

Tableau 21 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque.

CHRONOLOGIE	SEMIOLOGIE		
	S_1	S_2	S_3
C_0	I_0	I_0	I_0
C_1	I_1	I_1	I_2
C_2	I_1	I_2	I_3
C_3	I_3	I_3	I_4

I0 : paraissant exclue I1 : douteuse I2 : plausible I3 : vraisemblable
I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable

VI-5 Evaluation du caractère attendu ou inattendu :

Suite à l'établissement d'une relation entre la survenue d'un évènement indésirable grave et le médicament à l'essai, le promoteur évalue si le caractère était attendu donc prévisible compte tenu des éléments publiés dans la littérature et notés sur la BI, le RCP, la notice d'information ou dans le protocole.

Par exemple, un décès est toujours considéré comme inattendu dans la vie courante, hors en pharmacovigilance on considère que dans un protocole visant à évaluer chez une population de transplantés rénaux, le rapport bénéfice/risque d'un traitement immunosuppresseur, un décès consécutif à un rejet du greffon est un effet attendu.

Si le cas est bien un EIGi, il doit faire l'objet d'une déclaration immédiate à l'EMEA effectuée par le médecin chargé de pharmacovigilance. Les délais de déclaration sont les suivants :

- pour un décès ou une mise en jeu du pronostic vital du sujet, le promoteur dispose de **sept jours** calendaires après réception pour déclarer le SUSAR.

- pour les autres SUSAR, le promoteur dispose de **quinze jours** après réception.

Parallèlement, l'ARC imprime un formulaire CIOMS (Council for International Organisation Of Medical Sciences) pour envoi papier au CPP et à l'AFSSAPS. Ce formulaire se trouve dans l'appendice 8 du texte « directives pour demande d'AEC de médicaments Mai 2005 ».

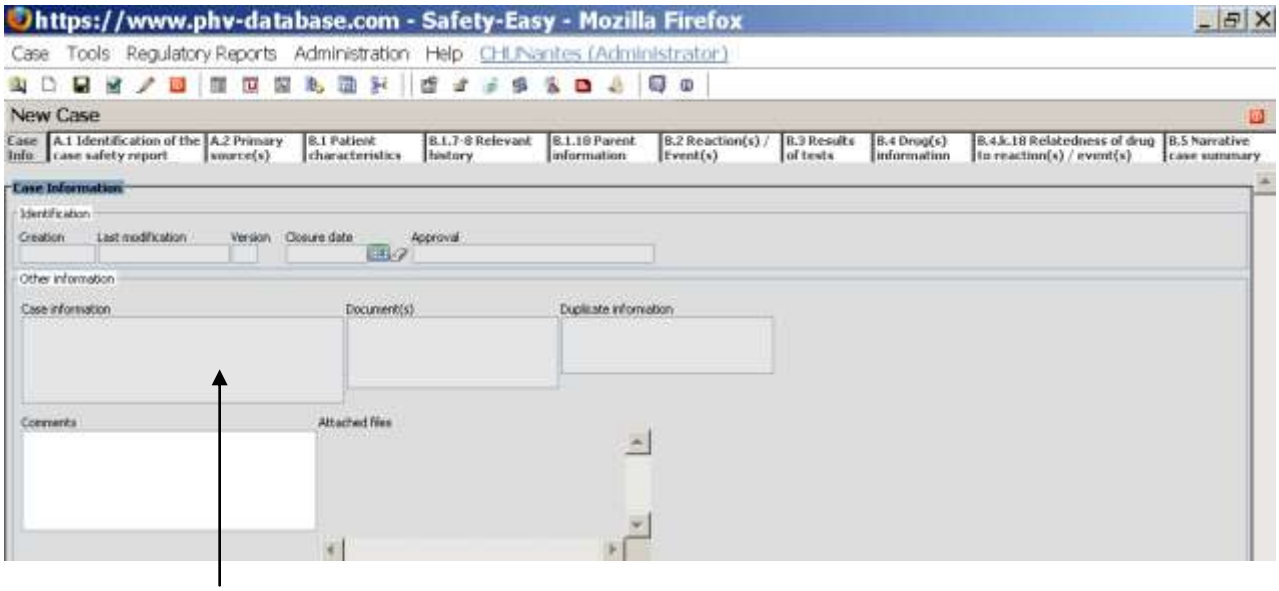
VI-6 Utilisation de la base de pharmacovigilance Safety Easy :

VI-6-1 Généralités :

Safety easy est un logiciel de recensement et traitement des effets indésirables dans le cadre d'une RBM. En connexion directe avec le site de l'EMEA il permet la transmission électronique immédiate de tous les EIG inattendus vers la base européenne. Nous allons décrire étape par étape la procédure permettant de saisir et enregistrer un cas dans la base safety easy.

VI-6-2 Enregistrement dans la base Safety Easy/saisie d'un cas :

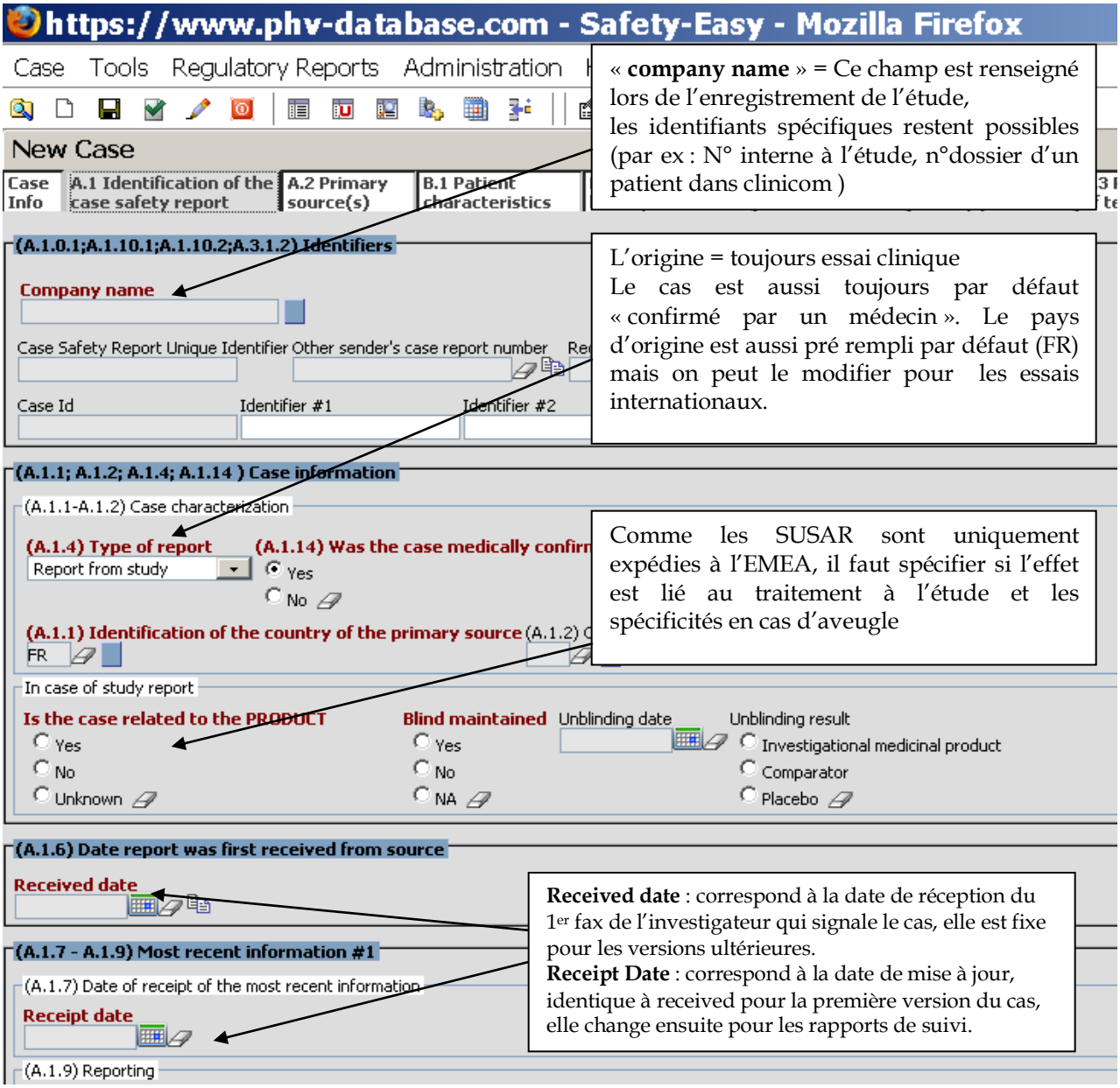
1-Le système s'ouvre sur l'onglet case info :



L'onglet « case information » n'est pas un champ obligatoire imposé par la ligne directrice ICH E2B mais il renseigne sur les dates de saisie, de modification, et de date butoir.

2-identification du cas :

Les items en rouge sont « mandatory =obligatoires » pour l'EMEA, certains seront prérempli par les administrateurs,



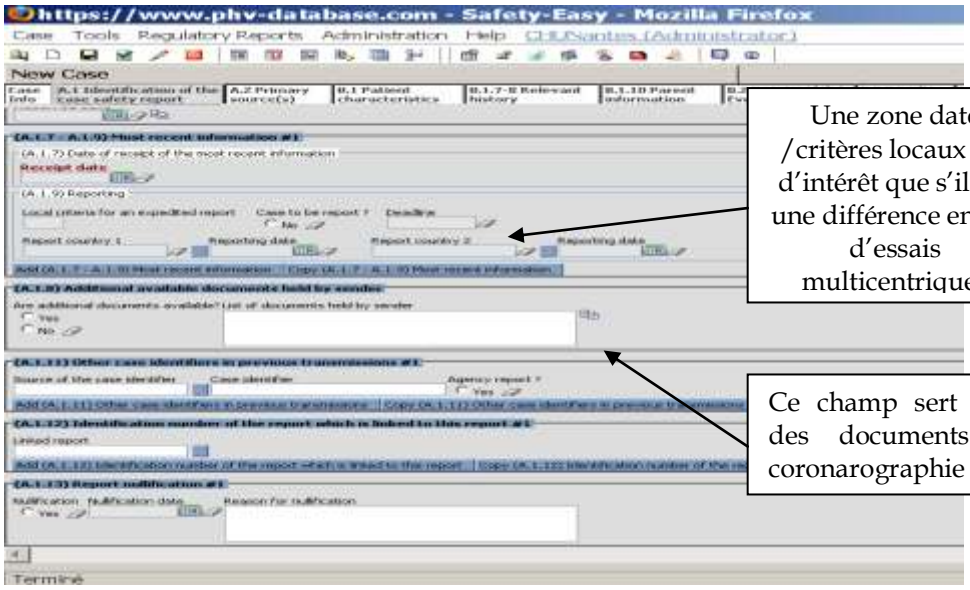
« **company name** » = Ce champ est renseigné lors de l'enregistrement de l'étude,
les identifiants spécifiques restent possibles (par ex : N° interne à l'étude, n°dossier d'un patient dans clinicom)

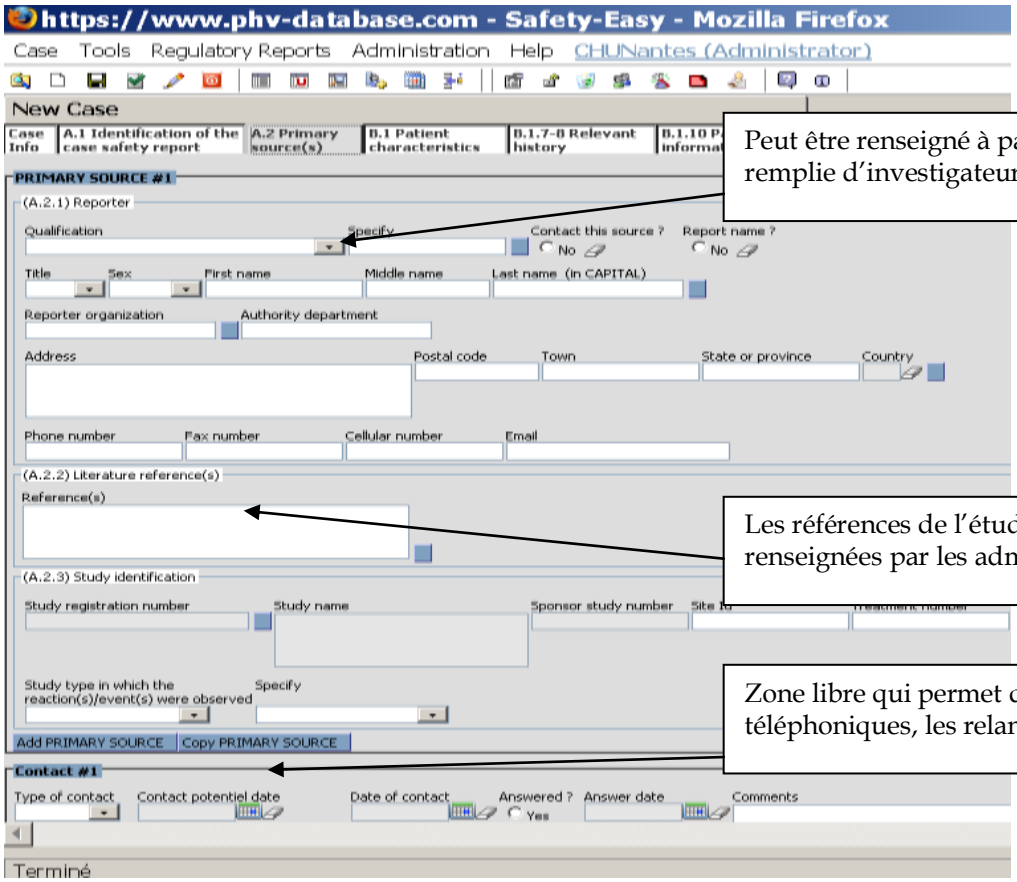
L'origine = toujours essai clinique
Le cas est aussi toujours par défaut « confirmé par un médecin ». Le pays d'origine est aussi pré rempli par défaut (FR) mais on peut le modifier pour les essais internationaux.

Comme les SUSAR sont uniquement expédies à l'EMEA, il faut spécifier si l'effet est lié au traitement à l'étude et les spécificités en cas d'aveugle

Received date : correspond à la date de réception du 1er fax de l'investigateur qui signale le cas, elle est fixe pour les versions ultérieures.
Receipt Date : correspond à la date de mise à jour, identique à received pour la première version du cas, elle change ensuite pour les rapports de suivi.

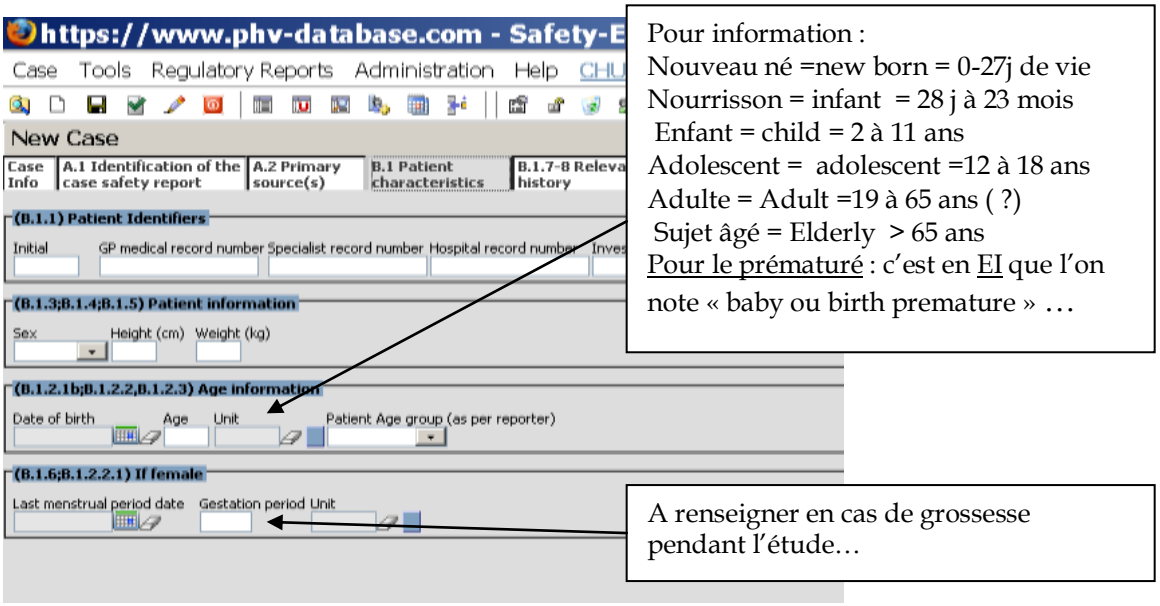
3- L'onglet « primary source » concerne le notificateur et l'étude





4-L'onglet « patient caractéristics »permet l'enregistrement des données démographiques :

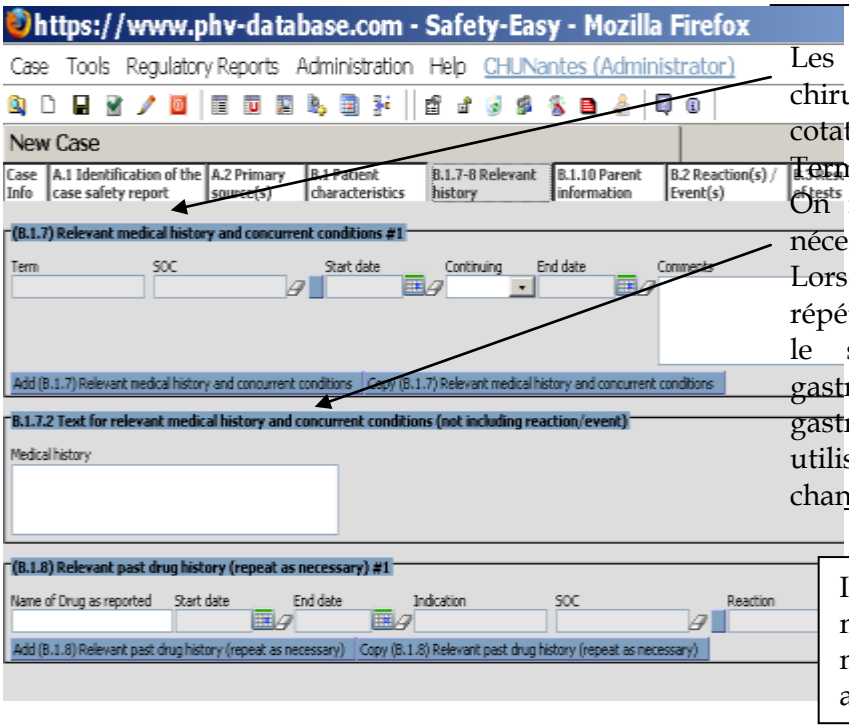
Il est important pour la bonne identification du patient, de bien compléter :
1) les initiales du patient : première lettre du prénom et du nom de famille sans espace ni trait
2) son n° d'inclusion
3) sa date de naissance (l'âge à la date de l'EI est la mention la plus précise qui est demandée par l'EMEA)



Pour information :
Nouveau né =new born = 0-27j de vie
Nourrisson = infant = 28 j à 23 mois
Enfant = child = 2 à 11 ans
Adolescent = adolescent =12 à 18 ans
Adulte = Adult =19 à 65 ans (?)
Sujet âgé = Elderly > 65 ans
Pour le prématuré : c'est en EI que l'on note « baby ou birth premature » …

A renseigner en cas de grossesse pendant l'étude…

5 – L'onglet « relevant history » concerne les antécédents du patients :



Les antécédents médicaux et chirurgicaux se codent avec la cotation MedDRA en Low Level Terms
On rajoute autant d'écrans que nécessaire par la commande add
Lorsque les antécédents sont répétitifs et qu'il est important de le souligner (par ex ulcère gastrique il y a 10 ans et ulcère gastrique récent en cours) on utilise la fonction copy et on ne change que la date

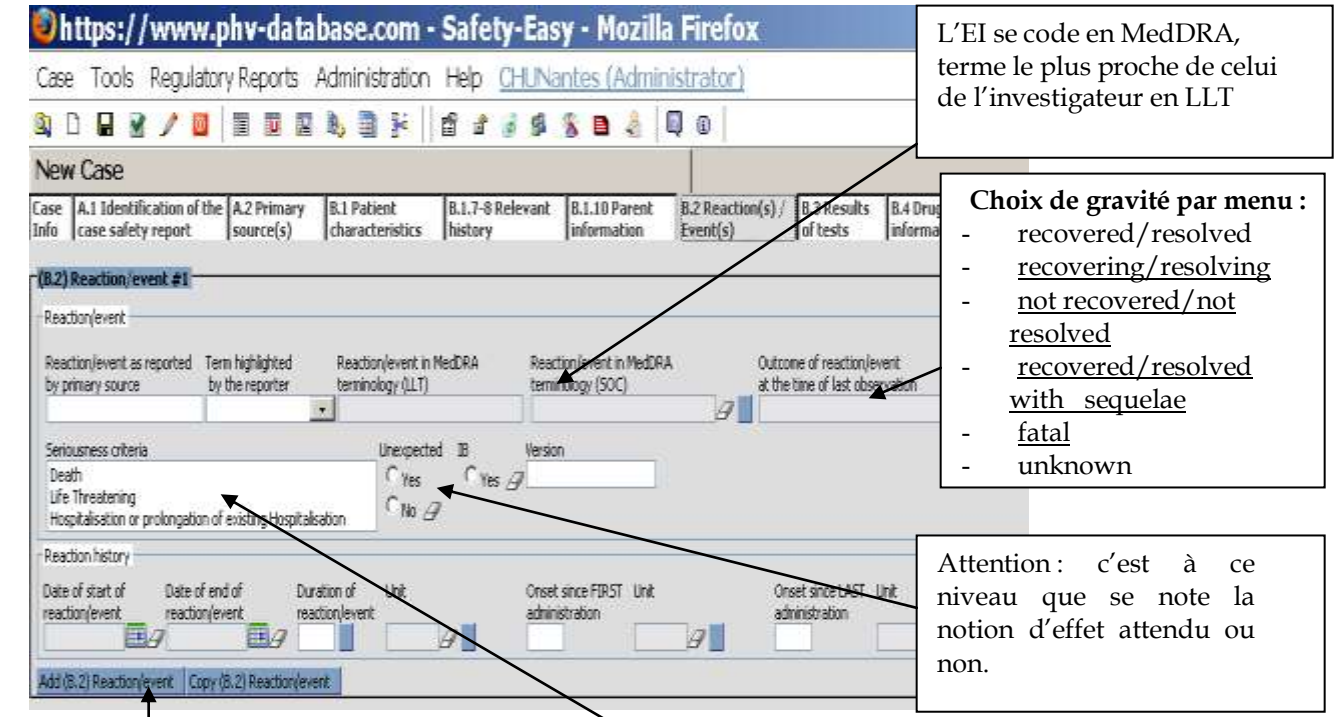
Il faut séparer les antécédents médicamenteux (allergie, hépatite médicamenteuse…) car ils sont aussi codés.

6- L'onglet « parent information »

Cet onglet ne s'utilise que si le cas concerne un enfant et si la mère et/ou le père ont pris le traitement ou ont transmis une pathologie.

7- l'onglet « réaction event »

Il permet de renseigner l'EI, sa gravité, son évolution, son caractère attendu ou non et par conséquent de savoir si c'est un vrai SUSAR. Cet onglet renseigne aussi sur la gravité du cas et ses conséquences (décès).



L'EI se code en MedDRA, terme le plus proche de celui de l'investigateur en LLT

Choix de gravité par menu :

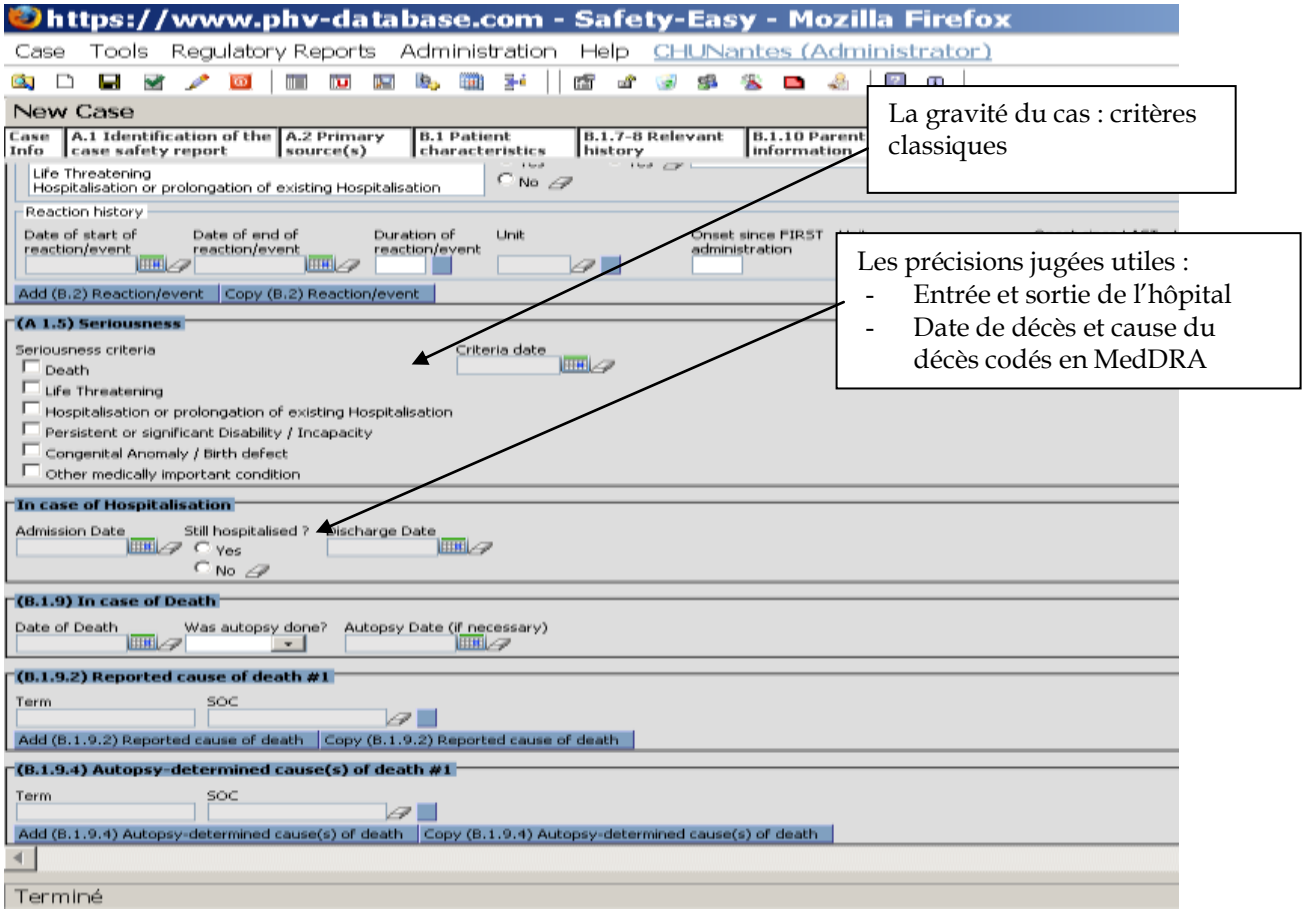
- recovered/resolved
- recovering/resolving
- not recovered/not resolved
- recovered/resolved with sequelae
- fatal
- unknown

Attention : c'est à ce niveau que se note la notion d'effet attendu ou non.

Les 2ème, 3ème effets s'ajoutent en ouvrant des onglets par add ou copy

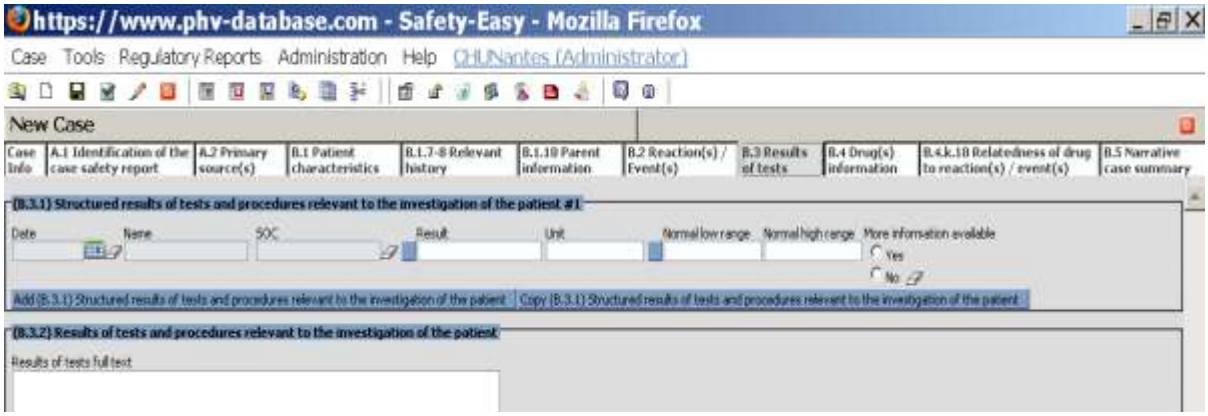
La gravité se code effet /effet comme prévu dans la règle ICH E2B

La suite de l'écran concerne des données plus globales :

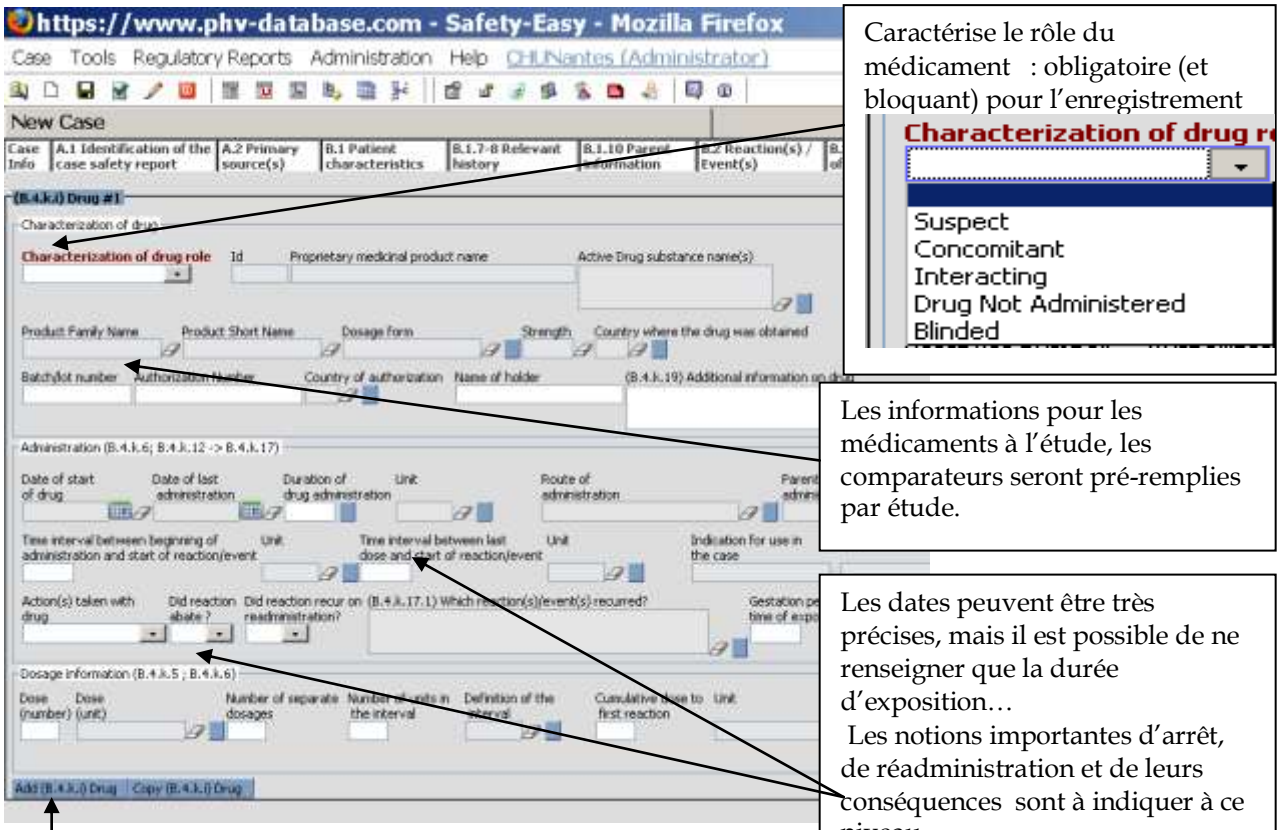


8- L'onglet « results of test »

Il permet d'insérer les résultats de laboratoire, d'imagerie en utilisant le codage.



9- <u>l'onglet « drug(s) information » est destiné aux médicaments</u>



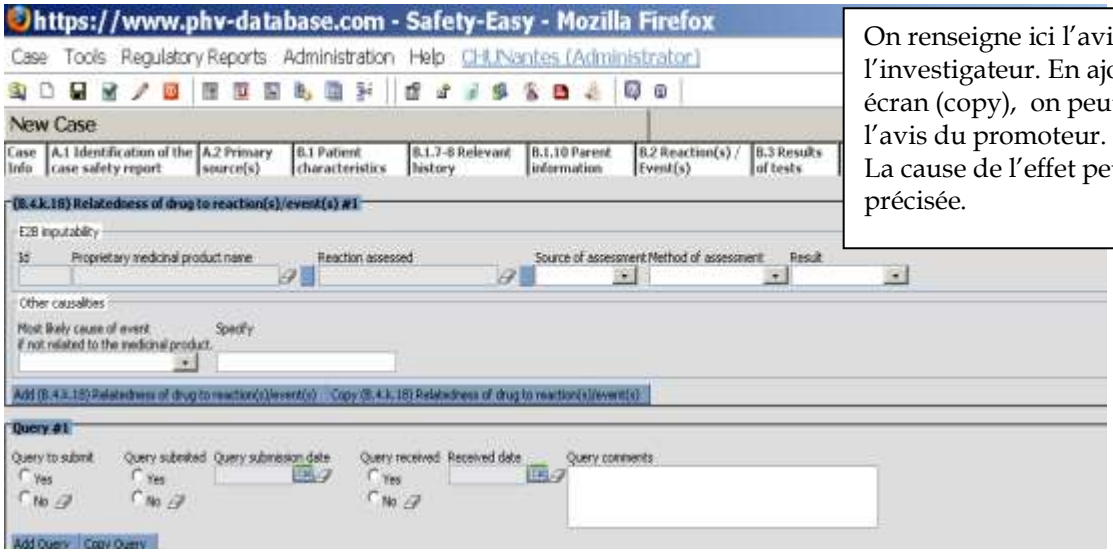
Caractérise le rôle du médicament : obligatoire (et bloquant) pour l'enregistrement

Les informations pour les médicaments à l'étude, les comparateurs seront pré-remplies par étude.

Les dates peuvent être très précises, mais il est possible de ne renseigner que la durée d'exposition…
Les notions importantes d'arrêt, de réadministration et de leurs conséquences sont à indiquer à ce niveau.

L'ajout de médicaments se fait toujours par add et copy

<u>10- L'onglet relatedness décrit la causalité/ imputabilité</u>

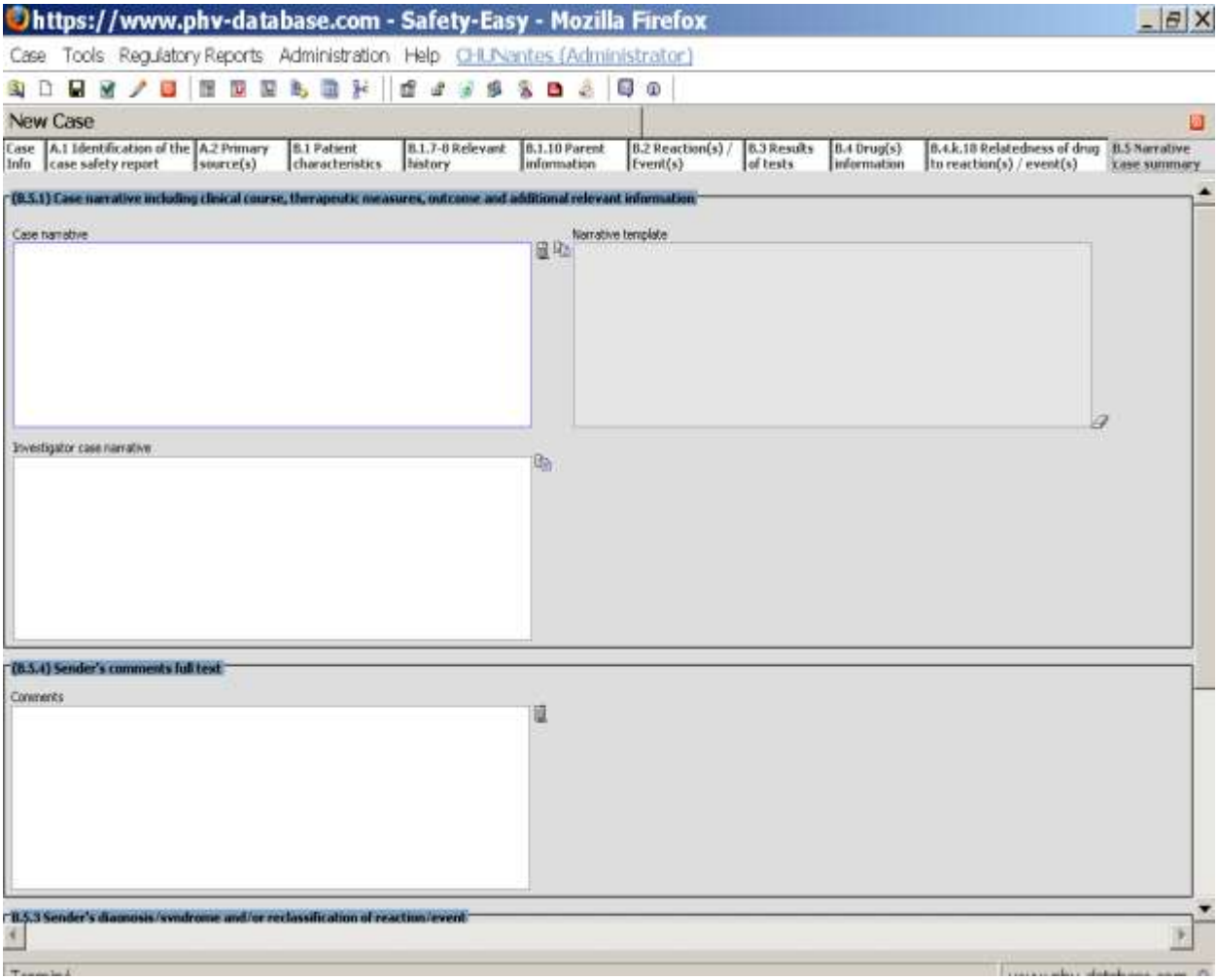


On renseigne ici l'avis de l'investigateur. En ajoutant un écran (copy), on peut y mettre l'avis du promoteur.
La cause de l'effet peut être précisée.

11- Narratif :

Ces écrans permettent une synthèse descriptive du cas. Il est possible d'obtenir un résumé automatisé via la fonction «template ».
Le résumé automatique permet d'avoir une vision de la saisie effectuée et de rajouter, d'insérer des informations si nécessaires.

La partie « investigator case narrative » est destinée aux investigateurs et permet de respecter l'aveugle le cas échéant. Il est possible de faire des ajouts en tant que promoteur dans la zone « sender's comment ».



Une fois la saisie effectuée, le cas (save case) doit être enregistré. Le système avertit si des champs obligatoires manquent. Il est possible aussi de voir si le cas est compatible avec le texte ICH E2B en cliquant sur l'icône avec un V vert dans la barre des menus. Le système génère un numéro et le cas peut être fermé.

VII - Suivi du projet et monitoring par l'ARC de promotion :

VII-1 Suivi du projet :

Au cours de l'essai clinique, les ARC de la CPRC assurent un suivi régulier du projet dont ils ont la gestion. Ils apprécient l'état d'avancement et notamment le total des patients inclus dans chaque centre. Ils se renseignent sur les changements survenus depuis la dernière visite sur site (en personnel, amendement…) et sur les difficultés éventuelles de recrutement rencontrées.

Lorsque les centres ont des difficultés à inclure, l'ARC les contacte afin d'en comprendre les causes et leur proposer des solutions. Les causes possibles peuvent être :

- en amont, une mauvaise appréciation du recrutement des services,

- au cours du protocole, une mauvaise gestion du processus de recrutement par manque :
  - de personnel
  - de temps
  - de communication avec les services et les médecins

- une pathologie rare,
- peu de patient,
- des critères d'exclusion et/ou d'inclusion trop restrictifs,
- un nombre insuffisant de patient éligible,
- des difficultés d'obtention du consentement du fait d'un protocole trop contraignant auquel les patients refusent de participer,
- un investigateur peu disponible et motivé du fait d'un protocole trop compliqué, d'un cahier d'observation dissuasif (...) ou le départ de l'investigateur moteur du projet du fait de la mobilité des carrières dans l'institution.

Pour éviter ces problèmes, il est conseillé de simplifier le protocole, de motiver l'investigateur et son équipe, d'expliquer, voire d'allonger la période d'inclusion. Un amendement au protocole en élargissant les critères d'éligibilité ou en augmentant le nombre de centres (…) peut être proposé. Pour avoir et garder des patients compliants, il faut dans la mesure du possible proposer :

- un protocole simple constitué d'une question unique avec peu de données à recueillir ;
- un médicament d'administration simple ;
- choisir des investigateurs motivés ;
- un essai peu contraignant tant pour l'investigateur que pour le patient ;
- des critères d'éligibilité bien définis pour éviter des inclusions à tort et d'inclure des patients peu compliants ;
- un cahier d'observation simple ;
- bien informer les patients sur les contraintes et risques ;
- assurer un monitoring efficace qui aide l'investigateur dans sa recherche.

VII-2 Modalités du monitoring :

VII-2-1 Réglementation et généralités sur le monitoring :

Le texte ICH-CGP (paragraphe 5.18.3) rappelle que tout essai doit être monitoré, cependant la décision du 24 novembre 2006 sur les Bonnes Pratiques Cliniques autorise l'adaptation de l'intensité du monitorage par le promoteur. La suppression complète du monitoring sur site s'avère même possible si elle est accompagnée de procédures adéquates.

Cette adaptation doit se faire selon les risques encourus par les patients. Elle nécessite de pouvoir mesurer ces risques et d'établir un plan de monitoring correspondant. La détermination de l'étendue, et des modalités du monitoring mis en œuvre doit tenir compte de l'objectif, de la complexité, et du type de recherche. Afin d'améliorer la qualité des recherches institutionnelles, un standard de monitorage dont s'est inspiré un certain nombre de promoteurs a été proposé.

Une évaluation prospective de cette approche a été mise en place au travers de l'essai OPTIMON : OPTImisation du MONitorage des études de recherche clinique institutionnelles coordonné par Geneviève Chêne (URC Bordeaux et INSERM U593). Cette étude a été conçue dans un contexte d'hétérogénéité des pratiques de monitoring, et de discussions européennes sur la création de standards de qualité similaires pour les essais cliniques. [23]

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de deux stratégies de monitorage : l'une fondée sur des standards classiques d'Assurance Qualité, l'autre « optimisée » à priori sur des grands principes scientifiques et réglementaires, elle a démontré que plus les contrôles des données étaient ciblées plus ils étaient efficaces.

VII-2-2 Adaptation du monitoring graduel à la CPRC :

A la CPRC, une procédure interne de monitoring par approche graduelle a été crée et mise en place. Les ARC se rendent régulièrement sur chaque site afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d'observations qui doivent être en adéquation avec les documents sources (= dossier patient).

La fréquence des visites dépend du plan de monitoring retenu au démarrage de l'étude et des difficultés constatées lors de sa réalisation. Certaines études ne seront pas monitorées, cela est vrai pour les recherches non biomédicales (soins courants et recherches non interventionnelles) sauf sur demande expresse de l'investigateur : dans ce cas le degré de monitoring est alors classé en « risque A » (décrit au paragraphe II-2-3 tableau : 22).

Les visites sur site sont organisées après rendez-vous avec l'investigateur, en fonction du nombre de patients inclus, du rythme des inclusions, des difficultés éventuelles de l'étude et, le cas échéant, des moyens alloués.
Les ARC doivent pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus (cahiers d'observation),
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients,
- le classeur investigateur.

VII-2-3 Classification de l'étude :

Chaque étude est classée selon le niveau de risque que la recherche peut faire courir aux personnes qui s'y prêtent, selon le dernier état des connaissances scientifiques, au moment où est initiée la recherche.

Les procédures de suivi et de monitoring appliquées par les ARC de la CPRC seront donc différentes selon la classe de risque. Plus le niveau de risque est élevé, plus la fréquence des visites et le nombre de données monitorées seront importants.

Cette classification est réalisée avec l'agrément de l'investigateur coordonnateur de l'étude, lors de la finalisation de l'écriture du protocole, en coordination avec l'équipe de promotion. La classe de risque retenue est indiquée dans le protocole et conditionne une partie de l'évaluation budgétaire. [48]

Tableau 22 : Monitoring en fonction des classes de risque *(source : document interne CHU de Nantes*)

NIVEAUX DE RISQUE	ESSAI CLINIQUE THERAPIE GENIQUE OU CELLULAIRE	PHYSIOPATHOLOGIE GENETIQUE	QUESTIONNAIRES QUALITE DE VIE PSYCHIATRIE	IMAGERIE RADIOLOGIE RADIOTHERAPIE ISOTOPES	CHIRURGIE
Risque A	—	Non invasif (prise de sang)	X	Routine	Biopsies usuelles: cutanées, ganglionnaires
Risque B	Phase IV Phase III d'association de produits avec AMM	Invasif selon type d'acte avec injection de produit selon produit	Si questionnaire pointu dans pathologie grave	Standard mais mal connue	Routine
Risque C	Phase III Nouvelle indication Population à risque	Invasif selon type d'acte avec injection de produit selon produit	—	Phase d'apprentissage	Généralisation d'une nouvelle technique
Risque D	Phase I ou II	—	—	Nouvelle technique mise au point	Nouvelle technique mise au point

VII-2-4 Plan de monitoring type selon le niveau de risque :

Le tableau ci-dessous décrit les différents points à monitorer. En fonction du risque que peut entraîner la recherche, le pourcentage de dossiers et de données vérifiés sera différent.

Tableau 23 plan de monitoring selon le niveau de risque. (*source : document interne au CHU de Nantes.)*

Niveaux de preuves	Risque A	Risque B	Risque C	Risque D
Réunion de mise en place Engagement scientifique Respect des BPC	x	x	x	x
Consentements éclairés des personnes incluses	Pas en temps réel	x	x	x
EIG attendus ou inattendus	x	x	x	x
Monitoring de base (6 points)	_	x	x	x
Critère principal d'évaluation	_	x	x	x
Critères secondaires sélectionnés	_	_	x	x
%des dossiers monitorés à 100%	_	1^{er} centre/1^{er} investigateur	10 à 20%	100%

Le monitoring de base vérifiera les six points suivants :

- L'existence de patients inclus :

Pour la visite de monitoring qui est programmée d'un commun accord avec l'investigateur référent du centre et l'ARC, les dossiers médicaux «dossiers sources» de tous les patients inclus doivent être présents. Ils doivent permettre la vérification de la cohérence du nom, du prénom, de la date de naissance et de la date d'inclusion.

- Les consentements éclairés et signés :

Les noms du médecin et du patient doivent être inscrits au bas du formulaire de consentement où tous deux ont dû apposer leur signature. La date à laquelle ils ont signé ne doit pas être postérieure à la date d'inclusion. Le médecin qui signe doit être inscrit à l'Ordre des médecins.

Des cas particuliers se présentent et sont plus spécialement contrôlés :

Pour les RBM qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui est soumise à la recherche notamment lorsque le patient est dans le coma, seul est alors sollicité le(s) membre(s) de sa famille présent(s).La loi prévoit que l'intéressé est informé dès que possible et que son consentement soit demandé pour la poursuite de l'essai.
D'autre part, lorsqu'une RBM est effectuée sur des mineurs (non émancipés) ou des personnes majeures protégées par la loi, le consentement doit être donné et signé, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale.

Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal. Le consentement attesté par la signature du mineur ou majeur protégé par la loi doit être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté.

- Les critères de sélection

L'objectif du monitoring est de prévenir les inclusions à tort. Au moment de la finalisation du protocole et du cahier d'observation, il faut tenter de définir au mieux ces critères avec l'investigateur. Les critères flous, mal définis doivent être évités et remplacés par des variables quantitatives donc mesurables et vérifiables par les ARC.

Lorsqu'une inclusion à tort est découverte en visite de monitoring, il faut d'abord en estimer les conséquences. Elles sont principalement de deux types :

1. de nature médicale faisant courir un risque éventuel à la personne incluse à tort,
2. de nature méthodologique pouvant fausser le résultat du traitement.

- Les critères d'évaluation

La validation du critère d'évaluation principal est incontournable. Les critères secondaires en dehors de la tolérance qui est toujours contrôlée ne seront monitorés que pour les protocoles classés en risque C et D.

- Les évènements indésirables

La traçabilité de ces faits est obligatoire :

- Evènements indésirables graves et faits nouveaux :
L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les EIG, à l'exception de ceux recensés dans le protocole ou dans la brochure investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés.

- Autres évènements indésirables :
Ils doivent toujours être notés à chaque visite afin de suivre facilement leur chronologie en cas d'anomalie. L'investigateur doit donner son avis sur la pertinence clinique du résultat.

- Gestion et monitoring des pharmacies

Les demandes de réapprovisionnement sont déclenchées selon le rythme des inclusions et du suivi des patients ce qui implique une gestion rigoureuse des stocks et du monitoring au niveau des pharmacies hospitalières (suivi stocks, prolongation de péremption, gestion des retours comptabilisée).

VII-2-5 Validation et précision du plan de monitoring :

Au CHU de Nantes, lors de la phase de réalisation du cahier d'observation, une réunion ou des échanges sur le monitoring doivent avoir lieu entre l'ARC gestionnaire, l'investigateur coordonnateur, le biostatisticien, le pharmaco-vigilant et le data manager.

Une réflexion doit porter sur les données réellement importantes à faire figurer dans le CRF. On ne doit saisir que les éléments nécessaires pour évaluer l'essai, c'est à dire ce qui entre en compte dans la détermination du critère d'évaluation principal, des critères secondaires, ou des critères de sécurité essentiels du patient. Ces critères doivent être analysables, et validés par des biostatisticiens.

VII-2-6 Réévaluation du plan de monitoring en cours d'étude :

L'évaluation du niveau de risque devra être continue pendant toute l'étude. Quel que soit le niveau de risque initial, le promoteur, en accord avec l'investigateur coordonnateur, pourra changer la classification et/ou renforcer le monitoring sur certains items en cas :

- d'EI plus fréquents ou plus graves ;
- de fait nouveau, de modifications substantielles du protocole ;
- de demandes de l'autorité compétente ou d'un CPP ;
- après un rapport annuel de sécurité et l'avis d'un CIS.

En cas de manquement manifeste au respect des règles relatives au recueil des consentements et/ou à la transmission des EIG au promoteur, constatés lors de deux visites consécutives, le délégué à la recherche de la direction du CHU pourra être saisi, afin d'émettre un avis sur la poursuite de l'étude. [20] [37]

VIII- Analyse des résultats de l'étude :

VIII-1 Analyses intermédiaires :

VIII-1-1 Définition :

Les analyses intermédiaires sont des analyses de données réalisées en cours d'essai avant que tous les patients prévus aient été recrutés et/ou avant la fin de la période de suivi initialement prévue. Elles s'intègrent dans un processus global de surveillance des essais. Certaines sont des analyses prévues dans le protocole, d'autres sont réglementaires en particulier le RAS qui cible essentiellement la sécurité de l'essai.

A côté de la recherche anticipée d'un effet du traitement et de la protection des personnes incluses dans l'essai, cette surveillance a pour objectif de vérifier le bon déroulement de l'étude. Il s'agit d'éviter des dérives dans la réalisation de la recherche qui si elles n'étaient détectées qu'à la fin, rendraient l'analyse impossible en raison de défauts de qualité rédhibitoires.

Les analyses intermédiaires doivent être prévues dès l'écriture du protocole. Elles interviennent dans un souci d'éthique afin d'éviter qu'un patient ne reçoive un traitement potentiellement moins efficace ou plus toxique que le traitement disponible. Cependant des précautions d'ordre organisationnel et statistique doivent être prévues.
Le but de ces analyses intermédiaires est triple :

1. Le premier est de pouvoir détecter **au plus tôt le bénéfice du traitement** afin d'éviter de traiter des patients par un placebo alors que des données amassées sont suffisantes pour conclure à l'efficacité du traitement étudié. De plus la confirmation au plus tôt du bénéfice apporté par un traitement permet de le faire bénéficier à tous les patients hors essai le plus rapidement possible.

2. Le deuxième objectif est de donner les moyens de **détecter au plus tôt un éventuel effet délétère du traitement** afin de limiter de continuer à inclure des patients alors que l'on dispose d'une réponse suffisamment fiable à la question posée.

3. Le troisième objectif est **d'arrêter une étude** dont on peut prédire avec une certitude raisonnable qu'elle ne pourra pas aboutir.

VIII-1-2 Importance de la qualité des données :

Les données recueillies dans le cadre d'une analyse intermédiaire, doivent être complètes et à jour d'où l'importance d'un monitoring soutenu en permanence par les ARC de la CPRC. Elles doivent concerner l'ensemble des patients. Ces exigences sont réalisables si elles sont prévues dès le début et limités aux données principales et aux éventuels facteurs pronostics majeurs (exemple : l'inadaptation tensionnelle à l'effort est un facteur pronostic majeur dans une cardiomyopathie.)

VIII-1-3 Décision d'arrêt anticipé ou temporaire de l'essai :

La décision d'arrêt anticipé ou temporaire de l'essai ne repose pas seulement sur des critères purement statistiques, elle prend également en compte :

- l'importance clinique de l'effet,
- la significativité statistique,
- les considérations liées au traitement (administration, acceptabilité des résultats, coût),
- les considérations liées à la recherche (crédibilité vis-à-vis des résultats et nouvelles hypothèses à évaluer),
- Les considérations éthiques.

La personne ou le comité indépendant de surveillance qui prendra la décision de suspendre l'essai doit être défini à l'avance afin que la décision et la mise en œuvre soient plus rapides. Cependant il faut être vigilant à ne pas prendre trop rapidement une décision, des erreurs sont possibles, concernant :

- des données non complètes ou non vérifiées,
- des informations influençant le point de vue de l'investigateur,
- un nombre de sujets insuffisant pour une estimation précise de l'effet du traitement.

Les règles statistiques d'arrêt doivent être décidées à l'avance mais d'autres facteurs interviennent et doivent être pris en compte :

- l'observance du traitement,
- la proportion globale de réponse au traitement,
- la mortalité,
- les effets secondaires,
- les règles d'arrêt,
- le contrôle qualité.

Les résultats de l'analyse sont communiqués à un comité de surveillance dénué de conflit d'intérêt qui peut proposer de poursuivre le recrutement, d'interrompre l'essai à ce stade ou de modifier le protocole. La décision finale revient à l'AFSSAPS.

VIII-1-4 Le rapport d'analyse intermédiaire :

Le rapport d'analyse intermédiaire d'essai clinique détaille l'état d'avancée du projet de recherche. La qualité de rédaction du rapport doit témoigner de la cohérence et de la rigueur du projet afin de garantir la crédibilité de la recherche. Il doit comprendre essentiellement : le résumé du projet initial, les difficultés rencontrées dans la réalisation du protocole ainsi que les résultats obtenus et le bilan des inclusions réalisées. [13]

Ce rapport détaille les difficultés techniques éventuellement rencontrées dans la réalisation du projet et/ou les modifications apportées dans le déroulement de l'étude par rapport au protocole. Les raisons d'un éventuel retard dans le démarrage du projet, les difficultés techniques, financières, humaines dans la réalisation de l'étude, les problèmes d'inclusion et la justification d'un écart au protocole (…) sont précisées.

Les solutions aux problèmes évoquées doivent être apportées afin de mener à bien la recherche. Tous les résultats obtenus doivent être présentés le plus clairement possible et non discutés.
L'analyse intermédiaire réalisée comporte la description succincte:

- **des patients inclus :**
  - un bilan des inclusions réalisées est effectué,
  - les moments de survenue et les motifs des écarts au protocole (inclus à tort, arrêt du traitement, perdue de vue) sont justifiés pour chacun des groupes,
  - tout élément permettant de juger de la qualité de l'essai, de sa faisabilité, et de l'acceptabilité des traitements doit être indiqué.

- **de l'efficacité des traitements (si essai thérapeutique) :**

L'investigateur indique si des résultats concernant l'efficacité ou l'inefficacité du traitement versus traitement de référence ou placebo sont observés.

- **de la tolérance clinique (si essai thérapeutique) :**

L'investigateur fournit les motifs et indique les moments de survenue des arrêts de traitement (effets secondaires observés, effets indésirables graves).

- **conclusion :**

Il est évident qu'aucune conclusion ne peut être faite à ce stade de l'étude bien que ces résultats intermédiaires permettent à l'investigateur et au promoteur de prendre éventuellement des décisions qui s'imposent (dans la continuité et le déroulement de l'essai) et leur inspirent quelques réflexions pour la suite de l'étude en particulier :

• Ces résultats sont ils compatibles avec les hypothèses de recherche ?

• Que confirment ils ? Qu'infirment ils ?

• Quelles sont les retombées pour la suite de la recherche ?

• Etc…

VIII-1-5 Exemple d'analyses intermédiaires réalisées sur une étude au CHU de Nantes :

Nous prendrons pour exemple, une étude multicentrique de phase III randomisée et ouverte réalisée dans le service d'onco-hématologie du CHU de Nantes. Plusieurs analyses intermédiaires ont été effectuées. La première a été réalisée le 27/03/09 en présence de l'investigateur coordonnateur et de l'équipe multidisciplinaire de la CPRC (responsable de la CPRC, médecin chargé de pharmacovigilance, bio statisticien, data manager et de plusieurs ARC de gestion et de monitoring). Elle a porté sur les cent premiers patients inclus, des monitorings préalables ont été effectués préalablement en vue de l'analyse intermédiaire.

Au cours de cette analyse, les points suivants ont été abordés :

- l'état des inclusions en fonction des différents centres :

Au cours de cette analyse a été effectué un bilan des inclusions en comparant notamment grâce à un graphique les inclusions réelles versus inclusions théoriques. La qualité documentaire de ces inclusions (consentement, test de grossesse effectué…) est également vérifiée.

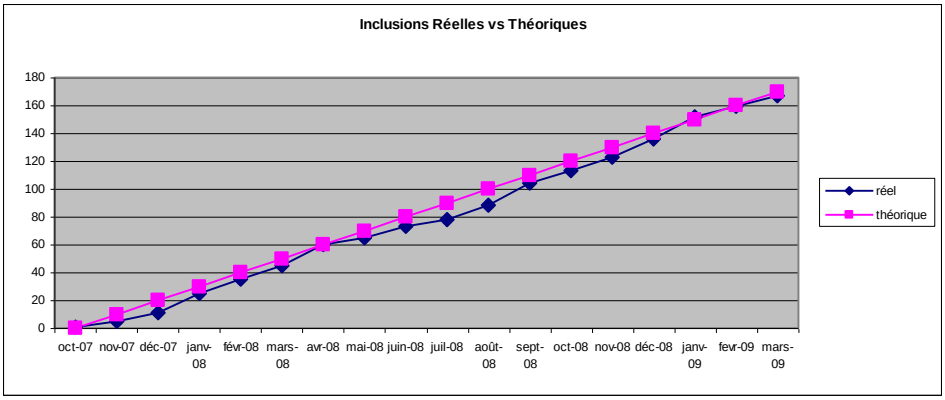


Figure 22: Courbe d'inclusion réelle versus théorique couvrant la période d'Octobre 2007 à Mars 2009.

- La pharmacovigilance

Une analyse des EIG saisis dans la base Safety E@sy est effectuée ainsi qu'une analyse des SUSAR déclarés à l'EMEA et à l'AFSSAPS. Le nombre d'EIG et de décès dans le bras du médicament à l'essai est comparé à ceux du bras du produit de référence.

- La synthèse des déviations relevées

On peut notamment citer :

- les inclusions à tord ;
- les problèmes récurrents ;
- les modifications du schéma thérapeutique et de la stratégie de traitement ;
- les critères d'inclusion-exclusion non vérifiés ;
- les déviations relatives au consentement ou à la lettre d'information ;
- les déviations relatives au schéma du protocole.

- L'e-CRF

Au cours de cette analyse, il s'est avéré que certaines informations indispensables pour le bon déroulement de l'étude étaient absentes de l'e-CRF. En effet, un des critères d'exclusion est présent dans le protocole mais aucune page dans l'e-CRF ne permet de recueillir cette information, alors qu'elle aurait peut-être permis d'éviter certaines inclusions à tord. Ce critère d'exclusion aurait cependant du figurer dans la partie antécédent du patient.

Concernant le suivi des participants, des informations sont également manquantes dans l'e-CRF d'où la proposition du data manager d'émettre des Queries afin de s'assurer que le suivi des patients et le recueil des données soient fait régulièrement.

Dans la version en vigueur, le circuit de déclaration des EIG est complexe, le recueil se fait en trois étapes. Ils sont déclarés par fax à la CPRC, saisie dans la base Safety Easy et notés dans l'e-CRF par le centre investigateur. Afin d'éviter les incohérences et le défaut de déclaration des EIG, il a été proposé d'intégrer les formulaires d'EIG à l'e-CRF

Une deuxième analyse a été effectuée en juillet 2009, afin d'analyser plus en détails les causes des décès ainsi que les patients inclus à tord.

Ces deux réunions ont conduit à la rédaction de rapport :

- le premier rapport a été rédigé par le médecin chargé de pharmacovigilance et a porté sur les cent premiers patients qui ont été analysés sur le plan de la sécurité et du risque toxique.

- le deuxième rapport a été rédigé par l'investigateur coordonnateur et a porté sur les quatre vingt dix sept cas, après exclusion des données des trois patients inclus à tord.

Suite à ces analyses, au vu des données, notamment des décès toxiques apparus dans le bras du médicament à l'essai, les membres du comité d'experts indépendants de l'étude ont été sollicités par la cellule de promotion pour évaluer le rapport bénéfice-risque et assurer la revue indépendante des résultats scientifiques.

En attente de leur décision, le promoteur et l'investigateur coordonnateur ont décidé de suspendre les inclusions. Une proposition d'amendement portant sur une diminution de dose afin de diminuer la toxicité a été effectuée.

A ce jour, les experts ont rendu des avis divergents. Ils seront soumis selon le règlement à l'AFSSAPS qui décidera ou non d'une éventuelle reprise de l'essai en prenant en considération les avis des experts du CIS.

VIII-2 Le rapport annuel de sécurité

VIII-2-1 Définition

Pour chaque étude, un Rapport Annuel de Sécurité (RAS) est envoyé par le médecin chargé de pharmacovigilance aux autorités compétentes et au comité de protection des personnes concerné à chaque date anniversaire de l'autorisation de l'essai dans un délai de soixante jours.

Ce rapport de sécurité est rédigé par le médecin chargé de pharmacovigilance à partir de tous les évènements indésirables graves déclarés pour l'étude dans la base Safety E@sy. Il est diffusé par les ARC aux investigateurs.

Le RAS comporte trois parties :

- **partie 1** : une synthèse des données connues du promoteur à la date du rapport,
- **partie 2** : un listing de toutes les suspicions d'effets indésirables graves pendant la période étudiée,
- **partie 3** : des tableaux de tous les effets indésirables graves survenus depuis le début de la recherche.

VIII-2-2 Processus de rédaction et d'envoi du RAS par le CHU de Nantes

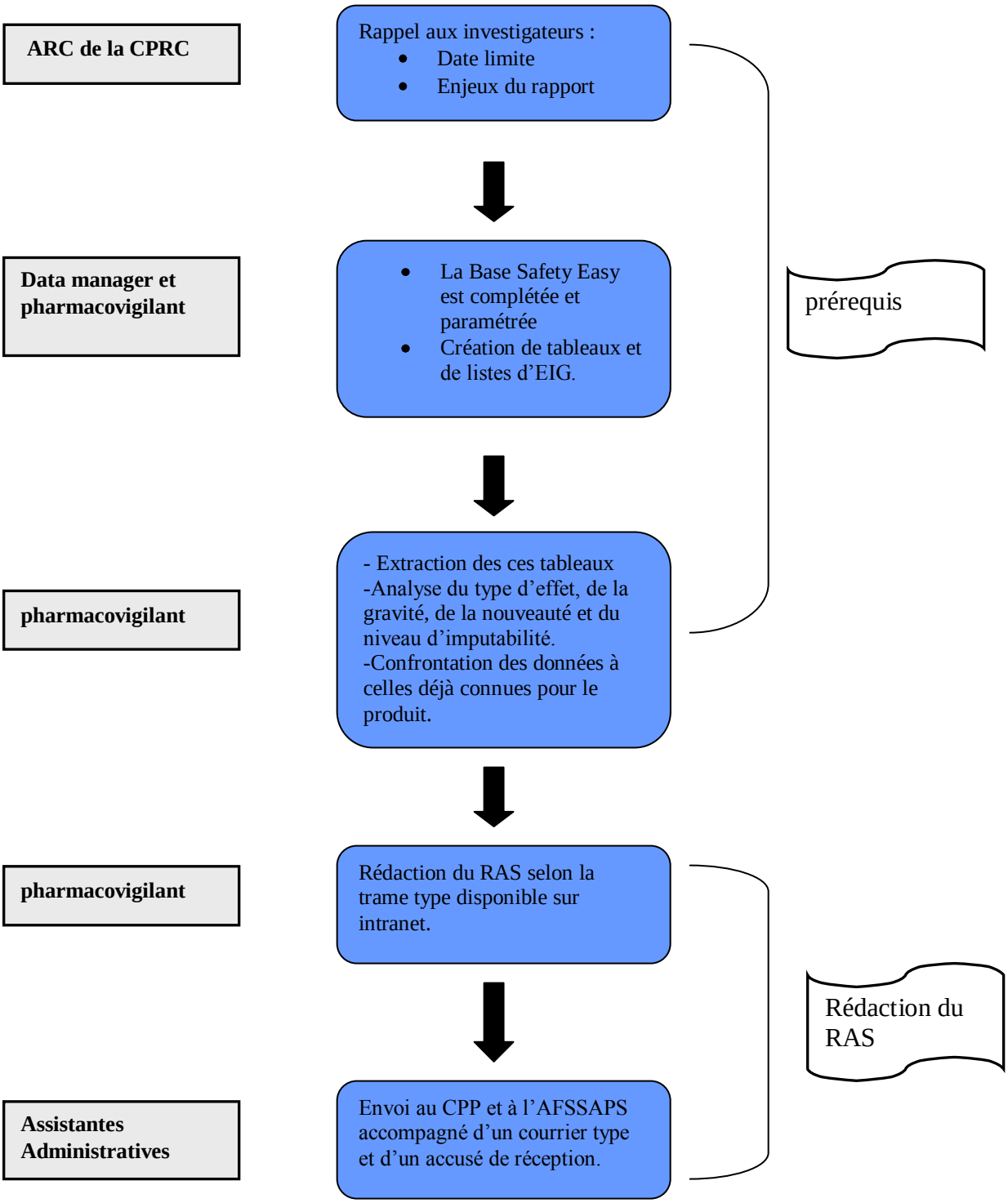


Figure 23 : Processus de rédaction et d'envoi d'un RAS

VIII-2-3 Contenu du Rapport Annuel de Sécurité :

VIII-2-3-1 L'introduction : présentation de l'étude :

Il s'agit d'une introduction brève, rappelant le titre et le but de l'étude, le traitement à l'essai et éventuellement son comparateur. Elle résume les connaissances préalables en termes de sécurité. Cette introduction précise également la période couverte par le rapport, et indique le nombre de patients randomisés, inclus, traités et sortis d'essai.

Tableau 24 : Exemple de trame à suivre pour présenter l'étude dans un RAS :

Objectif	L'objectif de cette étude est de…….
Type	Il s'agit d'une étude randomisée menée en double aveugle/simple aveugle/ouvert.
Population cible	Cette étude s'adresse à des patients (décrire les principaux critères d'inclusion).
Description du traitement à l'essai	Lister les médicaments à l'étude : - se reporter à la brochure investigateur (version en vigueur) - se reporter au résumé des caractéristiques du produit.
Description du comparateur	- Lister les comparateurs - Se reporter à la BI ou au RCP
Pays où se déroule l'essai	France
Nombre de patients inclus dans l'étude à la date du rapport (date de fin de la période couverte par le rapport)	
Nombre de patients traités depuis le début de l'étude	
Nombre de patients sous traitement à la date du rapport (date de fin de la période couverte par le rapport)	
Nombre de patients sortis d'essai	
Connaissances préalables en termes de sécurité dans l'essai.	A la date de ce rapport, les données de sécurité reposent sur la version en vigueur de la BI et sont décrites dans la version en vigueur du protocole.
Données nouvelles pertinentes relatives à la sécurité du/des produits expérimentaux (hors essai clinique) objet de ce rapport.	Noter la source - Faits nouveaux issus des essais non cliniques, de d'autres essais cliniques ou de la firme pharmaceutique propriétaire du médicament expérimenté - Faits nouveaux issus de la littérature ou de l'Autorité de Santé.

VIII-2-3-2 La synthèse :

VIII-2-3-2-1 Partie 1 : Analyse globale du profil de sécurité du ME :

Cette première partie décrit toute nouvelle donnée pertinente de sécurité associée ou non à l'utilisation du ME avec une analyse de leurs conséquences éventuelles. Ces données sont basés sur les informations récentes publiés ou issus d'alertes de l'EMEA ou de l'AFFSAPS. Par exemple le mycophénolate mofétil à l'essai chez des patients souffrant de leucoencéphalopathie multifocale progressive (maladie progressive qui entraîne une démyélinisation du système nerveux central) a fait l'objet de nouvelles données en cours d'étude.

- **Description et analyse :**

L'analyse de sécurité est une description concise, globale et pertinente de toutes les données de sécurité connues par le promoteur à la date du rapport, dans le cadre de l'étude pour le produit expérimental.

Cette synthèse doit mettre en exergue les éléments nouveaux observés. Il s'agit de déterminer si des EIG inattendus ou si des faits nouveaux (exemple : augmentation des EI connus) ont été observés dans la population de l'étude.

Le niveau d'imputabilité disponible est important à expliciter et doit être étudié en termes de retentissement sur la population cible. Une modification éventuelle du profil bénéfice/ risque du produit doit être précisée.

- **Analyse critique de leur impact sur les patients participants :**

Il s'agit de préciser si les faits nouveaux observés peuvent l'être du fait des caractéristiques des patients de l'étude (insuffisance rénale, respiratoire, cardiaque, immunosuppression) ou si ces effets peuvent être générés par le protocole (interactions, gestes conjoints…).

- **Mesures prises ou proposées pour minimiser les risques :**

L'analyse doit indiquer les mesures prises pour assurer la sécurité des patients à la lumière de ces éléments nouveaux. Il faut indiquer si ces effets inattendus ou faits nouveaux ont fait l'objet de réunion de comités de surveillance, si des amendements au protocole ont été décidés, si les informations destinés aux patients ont été modifiées et de ce fait si de nouveaux consentements ont été requis. Ces paragraphes se rédigent en dernier, après étude des tableaux et des listings extraits de la base.

VIII-2-3-2-2 Partie 2 : Listing des EIG :

Ce listing porte sur **tous** les effets indésirables graves qu'ils soient attendus ou non depuis le début de l'essai. Il se présente par produit : produit expérimental /comparateur/placebo. Pour chaque produit, les différentes voies d'administration ou formulations sont indiquées.

Le tableau du listing se présente de la manière suivante, pour chaque cas est indiqué :

- la référence de l'essai
- le numéro du patient
- le pays de survenue
- le numéro de l'effet indésirable du promoteur (n° dans la base safety easy)
- l'âge/sexe du patient
- le produit expérimental (ou comparateur)g
- la dose,
- la voie d'administration
- la durée d'administration (début /fin ou durée, selon protocole)
- la levée d'aveugle éventuelle
- l'effet indésirable
- la date de début de l'EIG
- la description de l'EIG un diagnostic peut remplacer les signes
- la gravité
- l'évolution de l'EIG
- la notoriété : effet attendu ou non
- l'évaluation de la causalité (investigateur/promoteur)
- des commentaires sur le rôle des médicaments concomittants, la pathologie, le résultat de l'arrêt ou de réadministration éventuelle.

VIII-2-3-2-3 Partie 3 : Tableaux de synthèse :

Les tableaux de synthèse, récapitulent tous les signes et symptômes ou diagnostic des EIG survenus depuis le début de l'étude.

• Pour chaque système physiologique ou organe concerné.

• Pour chaque dénomination EIG en précisant s'il s'agit d'un EIG attendu ou inattendu.

Exemple :

Système organe : affections cardiaques
LLT insuffisance cardiaque
Produit expérimental X : Cas attendus : 6 Cas inattendus : 0
Placebo : Cas attendus : 1 Cas inattendus : 0

LLT fibrillation auriculaire
Produit expérimental X : Cas attendus : 0 Cas inattendus : 2
Placebo : Cas attendus : 0 Cas inattendus : 1

LLT = Low Level Term

Ces tableaux sont extraits de la base Safety Easy, si nécessaire ce logiciel peut émettre des requêtes ciblées.

VIII-3 Le rapport final :

VIII-3-1 Généralités :

Ce rapport doit être suffisamment détaillé pour comprendre le déroulement de l'étude et émettre un jugement objectif sur la qualité des données de la recherche et sur la crédibilité des résultats.

L'investigateur après avoir relu le rapport final notamment la partie matériel et méthodes rédigée par l'ARC de promotion et la partie relative à la sécurité rédigée par le pharmacovigilant, doit le transmettre dans les meilleurs délais à la CPRC.

Puis l'ARC relit le rapport, en discute avec le pharmacovigilant, les statisticiens (…) et peut éventuellement le retourner de nouveau à l'investigateur si besoin. A partir de ces données, il complète le résumé du rapport et le transmet à l'AFSSAPS accompagné d'une brève description des résultats globaux.

La structure standardisée « Introduction-Matériel et Méthodes-Résultats-Discussion » doit faire clairement apparaître :

- les éléments d'informations concernant la méthode propre à l'essai,
- la sélection des patients,
- le nombre de sujets nécessaires,
- les interventions thérapeutiques,
- les critères d'évaluation,
- les méthodes d'analyse prévues,
- la surveillance du déroulement de l'essai
- les résultats.

Sur le fond, l'intérêt, la valeur scientifique, la qualité des données et la crédibilité des résultats de la recherche doivent pouvoir être évalués à travers ce rapport.

VIII-3-2 Plan du rapport final

Le Rapport Final suit le plan suivant :

⇒ *Une introduction*

Elle est constituée d'une justification brève de la recherche biomédicale concernant l'état de l'art.

⇒ *Les Objectifs de l'étude*

L'objectif principal et les objectifs secondaires doivent être définis. Si des objectifs ont été rajoutés à posteriori, ils doivent être clairement spécifiés.

⇒ *Les Informations sur les traitements à l'étude*

Il s'agit d'identifier précisément le ou les DM, produits, médicaments à l'étude ainsi que les actes ou méthodes faisant l'objet de la recherche. Des détails sont donnés sur leur dénomination et description, leurs modalités d'attribution (doses, posologie, voie) et les traitements antérieurs et concomitants à la recherche.

⇒ *La Méthodologie et conception de la recherche*

Elle consiste :

- en un rappel succinct de quelques éléments de méthodologie à savoir le ou les lieux de l'étude, le nombre de centre, le type d'essai et un schéma récapitulatif de l'étude (de la visite d'inclusion jusqu'à la fin de l'étude),
- une description des personnes se prêtant à la recherche comprenant les critères d'inclusion et le nombre de participants;
- une évaluation de l'efficacité et de la sécurité,
- une description des méthodes statistiques prévues dans le protocole et des méthodes de détermination de la taille de l'échantillon.

⇒ *Description des situations non conformes au protocole et difficultés techniques relatives.*

Tout écart au protocole doit être justifié (nouvelles données, techniques disponibles en cours d'étude…) En cas de difficultés éventuelles, les solutions qui ont été mises en place pour mener la recherche à son terme doivent être précisées. Elles concernent :

- les critères d'inclusion ou de non inclusion et la prise en charge des personnes (exemple : problèmes d'inclusion, difficultés à inclure, critères d'inclusion non respectés, les déviations, les personnes sorties d'essai…)
- la conduite de la recherche : les éventuels retards dans le démarrage du projet, les difficultés techniques, financières, humaines rencontrées dans la réalisation de l'étude doivent être indiqués.
- l'évaluation des paramètres recueillis sur les personnes s'étant prêtées à la recherche (ex : sorties prématurées, perdus de vue, déviations…)
- les méthodes statistiques prévues (taille de l'échantillon, type d'analyse statistique, recueil des données…)

⇒ *Les Résultats*

Tous les résultats (significatifs ou pas) doivent être présentés le plus clairement possible et non discutés. Ils renvoient si besoin à des figures, graphiques ou à des tableaux référencés en annexe.

Les méthodes statistiques choisies a priori pour l'analyse doivent être licites (conditions de validité des tests) et appropriées. Elles doivent correspondre à celles envisagées par le protocole. Le chapitre « résultats » présente :

- la description de l'échantillon des données sur lesquelles porte l'analyse de l'efficacité :

  - les caractéristiques démographiques et autres données pertinentes par rapport à l'état initial des personnes incluses,
  - la présentation des résultats individuels,
  - les analyses statistiques et/ou descriptives des données,
  - les considérations sur la relation dose/effet le cas échéant,
  - les conclusions sur l'efficacité.

- La présentation et l'évaluation des données relatives à la sécurité.

  Cette partie comprend :

  - une liste, description et analyse des décès, autres évènements et/ou EI graves et incidents graves.
  - les signes vitaux, paramètres biologiques, observations cliniques et autres observations relatives à la sécurité.
  - les conclusions sur la sécurité des produits sur le(s)quel(s) portent la recherche.

⇒ *La discussion et conclusions générales sur les résultats d'efficacité et de sécurité.*

Ce chapitre débute par un rappel de(s) hypothèse(s) de recherche illustré de quelques résultats majeurs et d'une discussion sur la méthodologie (si nécessaire). Les résultats doivent être confrontés à la littérature et interprétés afin de répondre aux questions suivantes :

• qu'apportent-ils de nouveau ?
• sont-ils compatibles avec les données d'études similaires ?
• que confirment-ils ?
• qu'infirment-ils ?
• quel est leur sens ?
• quelles sont les implications théoriques apportées par l'essai ?

⇒ *Conclusion*

La conclusion, claire et concise, doit mettre en évidence la réponse à la question posée et éventuellement les perspectives ouvertes par l'étude. [35], [36]

IX- Clôture d'un essai clinique :

IX-1 Visites de clôture :

La visite de clôture réalisée conformément aux guidelines en vigueur et au protocole se déroule en présence du personnel impliqué dans l'étude et de l'investigateur principal du site. Elle a pour objectif de mettre fin à la participation du ou des centre(s) pour tous les centres ouverts qu'ils aient inclus ou non des patients. [30] [11] Elle est effectuée, lorsque tous les documents et les corrections demandées par le promoteur sont à jour, le CRF est correctement rempli et le patient a terminé l'essai. Cette ultime visite permet de :

- finaliser la gestion des produits,
- comptabiliser les prestations effectuées,
- organiser le retour vers le promoteur des unités prescrites et rapportées par le patient, utilisées ou non,
- procéder à la destruction des unités thérapeutiques sur site si nécessaire,
- s'assurer de la conformité du contenu du dossier avant archivage.

IX-1-1 Essais monocentriques :

Pour un essai monocentrique, l'ARC devra s'assurer que :

- la copie de chaque CRF sera archivée dans le centre ;
- tous les EIG ont été reportés ;
- le dossier investigateur est complet notamment pour :
  - la liste d'identification des personnes impliquées dans l'étude,
  - la liste des visites de monitoring,
  - la liste d'identification des patients,
  - les originaux des consentements éclairés datés et signés,

- tous les prélèvements biologiques ont été récupérés,
- tous les formulaires de comptabilité ont été vérifiés, complétés et que tous les traitements ont été récupérés ou détruits.

L'ARC devra récupérer tout le matériel de l'étude restant (protocole, CRF vierge…) ainsi que les enveloppes de décodage (si applicable).

Si des enveloppes ont été ouvertes, il devra vérifier que la raison de la levée d'aveugle est documentée.

Il vérifie également les conditions et les modalités d'archivage et s'assure que les documents de l'étude clinique pourront être archivés quinze ans après la fin de l'étude.
Enfin dans tous les cas, une attestation de clôture est complétée et signée par l'investigateur coordonnateur.

IX-1-2 Essais multicentriques :

La mise en œuvre de la clôture auprès du centre coordonnateur nantais est identique à la mise en œuvre de celle d'un essai monocentrique.

Pour les centres extérieurs à Nantes :

- si nécessaire, une visite de clôture est réalisée avec rédaction d'un compte rendu.
- une clôture administrative peut être réalisée par envoi de courriers aux directions générales, aux pharmacies et aux investigateurs associés pour les centres n'ayant pas inclus ou au cas où il n'y a pas eu de nouvelle inclusion depuis la dernière visite de monitoring ni de faits marquants, et sous réserve que les dossiers patients et investigateurs soient complets.

IX-2 Formalités de fin d'étude

Tableau 25 : Documents à rassembler par l'ARC en fin d'étude.

Titre du document	But
Comptabilisation des produits de recherche sur les sites investigateurs.	Prouver que les produits de recherche ont été utilisés conformément au protocole. Faire état du compte final des produits de recherche reçus, distribués aux sujets, retournés par les sujets et retournés au promoteur.
Documents concernant la destruction des produits de recherche	Faire état de la destruction des produits de recherche inutilisés.
Liste complète des codes d'identification des sujets	Permettre l'identification de tous les sujets ayant participé à l'essai au cas où un suivi serait nécessaire. La liste doit rester confidentielle pendant une durée déterminée.
Documents concernant la répartition et le décodage des traitements	Faire état au promoteur de tout décodage des traitements survenus.
Rapport final du chercheur au comité d'éthique, et aux organismes de réglementation, le cas échéant	Faire état de la clôture de l'essai.

IX-3 Clôture du dossier :

Lors de cette clôture, différentes modalités sont à prévoir :

- la responsable de pharmacovigilance doit être prévenue de la clôture de l'étude pour une mise à jour de la base de pharmacovigilance et la rédaction de la partie sécurité du rapport final.

- un bilan des dépenses est effectué avec la cellule d'Appui à la Recherche. Si des conventions de surcoûts ont été signées avec des centres externes, le point doit être fait et les factures réclamées le cas échéant. Les centres disposent d'un délai d'un an pour faire parvenir leur facture de surcoûts à la CPRC, délai au bout duquel un courrier de dernier avertissement avant clôture de l'étude peut être envoyé.

- la base de données Access est complétée avec la date de fin réelle de l'étude et les dernières informations disponibles.

- lors de l'archivage de l'étude l'ARC doit veiller à ce que le dossier soit complet.

IX-4 Clôture prématurée de l'étude :

Plusieurs cas se présentent :

- **La décision de clôture est prise par l'investigateur coordonnateur et le promoteur :**

L'ARC doit obtenir de l'investigateur coordonnateur un courrier décrivant les raisons de cet arrêt. Les différents centres sont prévenus immédiatement de l'arrêt de l'étude et des raisons invoquées. De même l'autorité compétente et le CPP sont informés dans un délai de quinze jours.

- **La décision est prise par les autorités compétentes :**

Un courrier de mise en demeure de l'autorité compétente précisera les modalités à suivre pour poursuivre ou arrêter la recherche. La CPRC doit transmettre le courrier sans délai au CPP ayant autorisé l'étude. Les centres devront être informés dans les meilleurs délais.

IX-5 Déclaration de fin de recherche :

L'ARC dispose d'un délai de quatre vingt dix jours pour effectuer la déclaration de fin de recherche auprès du CPP et de l'AFSSAPS soit par voie électronique soit par courrier en précisant le nombre de sujets inclus et la date de la dernière personne incluse dans l'essai.

X- Publication des résultats

X-1 Intérêts des publications

Les résultats des essais cliniques sont une source importante de connaissances pour le développement de la recherche médicale, il est essentiel qu'ils soient portés à la connaissance des professionnels de santé et des patients.

En effet, les patients qui consentent à participer à un processus d'essai clinique en acceptant les risques qui lui sont liés et en sachant que souvent, ils n'en retireront pas un bénéfice direct, attendent au moins qu'il en résulte des éléments utiles pour faire avancer les recherches dans le domaine des soins, au bénéfice de toutes les personnes qui en auraient besoin.

La non publication des résultats d'une recherche médicale comporte plusieurs inconvénients, elle laisse notamment la possibilité de reconduction d'un protocole de recherche identique et possiblement inutile. Il est fréquent que l'absence de diffusion des résultats d'une recherche à promotion institutionnelle menée à son terme, puisse être le fait de l'investigateur qui choisit de retenir l'information disponible pour des raisons telles que l'absence de résultats positifs, perçus comme un échec ou la réalisation d'une autre étude proche pour avoir une publication plus conséquente. [22]

Pour améliorer la transparence des recherches, un répertoire des essais cliniques de médicaments autorisés en France a été mis en place et est destiné aussi bien au grand public qu'aux professionnels de santé.

Depuis le 22 mai 2009, l'AFSSAPS publie sur son site internet (www.afssaps.fr) un répertoire des essais cliniques de médicaments autorisés en France qui concerne tout essai ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation déposée auprès de l'Agence et du CPP. [41] [42]

Ce répertoire n'est cependant pas exhaustif, il n'est présenté aucune information sur les essais concernant des phases précoces de développement, sauf si le promoteur le demande expressément lors du dépôt de la demande d'autorisation.

Pour les essais éligibles à la publication sur le répertoire (donc essentiellement de phase III), selon les Articles L.1121-5 et R.1121.7, le promoteur ne peut s'opposer à la publication des données mais il a la possibilité de limiter la diffusion d'informations portant sur :

- Le titre complet de l'essai,
- les principaux objectifs secondaires de l'essai,
- le nombre de personnes prévues à inclure dans l'essai en France et dans l'ensemble des pays où il est mené.

L'objectif de ce répertoire est d'informer le public, notamment les patients, les associations de patients et les professionnels de santé (médecins traitants et chercheurs) de tout essai clinique mené en France. Le répertoire comporte un descriptif de l'essai clinique, son état d'avancement ainsi qu'un résumé des résultats une fois les recherches achevées. Il est possible de consulter les principaux critères d'inclusion aux essais en cours.

X-2 Logiciel SIGAPS :

A Nantes, a été mis en place un logiciel national de gestion des publications hospitalières qui permet à partir des données répertoriées dans la base Medline de faire le point sur les publications des différents CHU de France.

Pour extraire les données, SIGAPS interroge la base Medline sur l'ensemble des noms d'auteurs inclus dans le fichier du CHU. Ensuite, le système pré-classe les publications comme appartenant probablement au CHU. Pour éviter de faux positifs les publications doivent être validées par leur auteur.

Elles reçoivent alors une double notation qui tient compte de la position de l'auteur et de la qualité de la revue qui doit être pondérée dans la discipline. Chaque publication n'est comptée qu'une seule fois.

Toutes les publications validées sont exportées vers la DHOS qui analyse et compare les données des CHU. Le score SIGAPS peut être calculé par auteur, par service, par pôle, par équipe de recherche et pour l'établissement. [17]

X-3 Règles de publications :

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, promoteur de l'étude qui sera nécessairement cité. En dehors de l'investigateur coordonnateur, les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus.

Est considérée comme auteur la personne qui a eu une contribution intellectuelle substantielle dans une étude publiée.

Pour accéder à la qualité d'auteur, il faut remplir trois conditions cumulatives :

- avoir contribué de façon substantielle à la conception et à la mise au point du protocole expérimental, ou à l'acquisition des données, ou à l'analyse et à l'interprétation des données,

- avoir contribué à la rédaction de l'article ou à la révision critique du contenu intellectuel

- avoir approuvé la version finale publiée.

Ainsi tous les auteurs sont publiquement responsables de la qualité, de l'exactitude, de l'éthique du travail, pour une portion appropriée du contenu.

PARTIE 3
Analyse critique et évolution de la réglementation en attente.

I Synthèse des points forts de la structure :

I-1 Généralités :

La directive européenne en modifiant profondément la pratique des essais cliniques, telle qu'elle avait été établit une première fois par la Loi Huriet-Serusclat du 20/12/88 a renforcé le rôle du promoteur afin de dégager l'investigateur des obligations réglementaires et administratives.

Ainsi il revient au promoteur de :

- soumettre l'essai pour autorisation au CPP pour une expertise éthique de la recherche,
- se doter d'un service de pharmacovigilance afin d'assurer une surveillance centralisée des EIG,
- tenir informés dans les plus brefs délais l'Autorité Compétente et le CPP des éventuelles complications de la recherche et leur transmettre le rapport final de l'étude.

La cellule de promotion évolue dans ce cadre réglementaire très strict avec le souci constant de s'améliorer et d'apporter un soutien et accompagnement aux équipes médicales qui souhaitent concrétiser et porter des projets de recherche clinique. Elle a notamment mise en place des trames standards disponibles sur le site intranet du CHU de Nantes accessibles aux investigateurs pour :

⇒ la rédaction des protocoles,
⇒ la rédaction de la note d'information patient,
⇒ le recueil des EIG…

Ces trames sont une aide précieuse pour les cliniciens, facilement accessibles, elles permettent de répondre au standard de qualité en vigueur.

I-1 Mise en place de logiciel :

La CPRC essaye dans la mesure du possible de dématérialiser ses procédures et d'optimiser ses capacités de gestion des études. Pour cela, elle a fait l'acquisition de nouveaux logiciels qui permettent d'être en accord avec la réglementation en vigueur :

- le logiciel, **Capture System**, a été mis en place en 2008. Il permet l'acquisition, la saisie (cahiers d'observations électroniques), le traitement, et le stockage des données d'essais cliniques.
  Ce logiciel permet d'afficher les mêmes niveaux d'exigence technique et réglementaire que les laboratoires pharmaceutiques privés en termes de data management. Il répond aux normes internationales actuellement en vigueur (FDA, EMEA) en termes d'intégrité, de sécurité, de traçabilité et d'audibilité des données. Il offre de nombreux avantages pour les équipes de recherche clinique : l'accès aux données est rapide et facile tant pour la saisie (via Internet) que pour la consultation. La CPRC peut donc en temps réel obtenir des tableaux de suivi et des courbes d'inclusions.
  Ce logiciel demande cependant une formation et tout le personnel de la CPRC n'y a pas accès directement (le pharmacovigilant doit passer par l'ARC en charge de l'étude ou par un data manager).

- Le logiciel, **Safety Easy** de gestion de la pharmacovigilance des essais cliniques a été mis en place pour répondre aux exigences réglementaires de la directive européenne. Ce logiciel permet la saisie, le codage et le classement des évènements indésirables survenant dans le cadre d'une recherche biomédicale. Il permet aussi une transmission immédiate aux autorités de santé (AFSSAPS, EMEA, CPP) des effets indésirables graves inattendus. Il facilite le travail des ARC et du médecin de pharmacovigilance de la CPRC. Son utilisation est néanmoins assez fastidieuse, ce logiciel nécessite des formations

I-2 Mise en place de procédures :

La CPRC met en place et révise ses procédures afin de se placer dans une démarche d'amélioration continue et d'harmoniser ses pratiques. Ainsi, de nombreux documents, formulaires et courriers types ont été rédigées et diffusées auxquels participent largement l'ingénieur qualité de la CPRC pour les convertir au format qualité. On peut noter la mise en place de :

⇒ courrier type de décision de promotion,
⇒ courrier de fin d'essai pour l'AFSSAPS,
⇒ courrier de modifications substantielles…

De plus, afin de faciliter, la mise en œuvre et de diminuer les coûts des recherches, la CPRC a adopté la procédure de gestion du monitoring par approche graduelle. Cette procédure consiste en une réflexion initiale plus approfondie, avant le début des études, entre le promoteur et les investigateurs, fondée sur l'analyse des risques prévisibles et de la complexité du protocole. Cette classification par niveau de risque a pour conséquence directe une graduation du contrôle qualité réalisé par les ARC de la CPRC sur chaque protocole. Elle permet de réunir les ressources financières nécessaires à la bonne réalisation, à la qualité et à la vitesse de réalisation des recherches et évite une extension infinie des contrôles. Cette grille n'est pas figée, elle est améliorée et évaluée en permanence par la cellule de promotion.

II Points faibles de la CPRC :

Même si son organisation permet la gestion des obligations légales et réglementaires de tout promoteur conformément à la réglementation européenne, la cellule de promotion peut rencontrer des difficultés. En effet, le système utilisé actuellement devra être en permanence évalué et adapté aux évolutions de la réglementation et aux résultats obtenus.

II-1 Pharmacovigilance :

Les études dont la CPRC a la charge du fait du développement de la structure sont de plus en plus nombreuses et complexes, ce qui a conduit l'unité de pharmacovigilance à repenser au mode de déclaration des évènements indésirables graves et non grave.

Cette déclaration s'effectue actuellement sur support papier via une fiche de recueil d'EIG envoyée par fax à la CPRC. Afin de simplifier ce circuit de déclaration les data managers, les ARC et le médecin de pharmacovigilance travaillent ensemble sur le projet d'inclure des fiches de déclaration à partir des cahiers d'observation informatiques. Cette informatisation aurait

également l'avantage de faciliter le monitoring et l'accès en temps réel aux données de sécurité et permettrait de transférer des données ou des requêtes régulièrement dans le CRF.

Lors de l'analyse des cas déclarés, il est fréquent que le médecin chargé de pharmacovigilance rencontre des difficultés. Souvent, des informations importantes manquent pour analyser le cas, ce qui le contraint à se retourner vers l'équipe de l'investigateur afin d'obtenir de plus amples renseignements.

Ceci est en partie dû à une méconnaissance des termes de pharmacovigilance par les Techniciens d'Etudes Cliniques et/ou les investigateurs. Des instructions ont été intégrées à la fiche de recueil afin de les aider à remplir les données, cependant elles ne semblent pas suffisantes. Peut-être faudrait-il insister d'avantage sur ce point lors de la réunion de mise en place de l'étude et rappeler à l'investigateur qu'il est de son rôle de vérifier et signer les déclarations d'EIG comme spécifiés dans les bonnes pratiques cliniques.

La constitution des Comités Indépendants de Surveillance chargés d'analyser les EIG et d'émettre des recommandations sur la recherche au promoteur est à perfectionner. Il est difficile pour un promoteur institutionnel comme la CPRC de recruter des spécialistes, des pharmacologues volontaires… Des solutions sont en cours, il a déjà été créé un document interne attestant de la participation de chaque membre, les tenants au respect de leur engagement. Cependant il est toujours difficile pour un établissement publique comme le CHU de Nantes de recruter des participants volontaires et dénués d'intérêts. Il est néanmoins prévu de recruter des experts dans l'inter-région via la DIRC comme pour le PHRC.

II-2 Difficultés rencontrées entre investigateurs et promoteurs :

La cotation en vigueur pour classer les signes cliniques selon la réglementation européenne se réalise grâce au dictionnaire de codification MEDDRA, cependant certains médecins utilisent toujours l'ancienne cotation en Classification Internationale des Maladies (CIM). Ceci a pour conséquence, d'obtenir des résultats difficilement comparables, lors de l'analyse des données de sécurité pour la rédaction des rapports de pharmacovigilance. Il faudrait former plus largement les acteurs de la recherche clinique à cette cotation MEDDRA y compris les investigateurs.

Outre ce problème en pharmacovigilance, plus généralement on peut noter des difficultés de collaboration avec certains investigateurs, qui ne comprennent pas toujours les impératifs réglementaires et les délais administratifs qui peuvent être longs notamment lors de la signature des conventions financières.

L'investigateur et la CPRC travaillent pour une même recherche clinique de qualité dont l'objectif principal est d'assurer la protection des personnes dans des environnements comportant des contraintes très différentes.

L'investigateur clinicien intervient directement auprès du patient, sa préoccupation majeure est de débuter la recherche et d'inclure des malades rapidement afin de les faire bénéficier le plus tôt possible d'un traitement possiblement plus efficace que le traitement de référence.

Le promoteur qui a pour rôle de le soutenir au niveau administratif, technique et logistique a des impératifs d'ordre légales et réglementaires à tenir concernant l'envoi des EIG, les signatures des

documents, la qualité de remplissage des données dans le CRF…ce qui n'est pas sans poser des problèmes dans leur collaboration.

De plus, l'investigateur devrait communiquer et travailler d'avantage avec les différents acteurs de la recherche clinique lors de l'élaboration du protocole, afin de déterminer la faisabilité de l'étude. Par exemple, il est fréquent que le pharmacien ne soit pas au courant d'un protocole, et découvre au dernier moment que ce qui a été prévu par l'investigateur en termes de fabrication des médicaments est impossible à réaliser à la pharmacie, du fait d'un équipement insuffisant ou de contraintes budgétaires. De même, il arrive que le pharmacovigilant ne prend connaissance d'un projet seulement lors du dépôt au PHRC.

Ce point est également valable pour les inclusions. Les ARC de la CPRC peuvent rencontrer des difficultés dans le respect des inclusions par rapport à un délai imparti. Ce problème doit être évalué lors de la faisabilité de l'étude. Cela peut-être dû à une surestimation du rythme des inclusions, à des critères d'inclusion qui peuvent être trop respectifs ou à une logistique parfois compliquée à évaluer.

II-3 Communication entre les acteurs au sein de la CPRC :

Sur le terrain s'est développée au sein du personnel de la CPRC, une assistance mutuelle. Il cohabite un véritable esprit d'équipe qui leur permet de mener à bien des projets faisant intervenir de nombreux acteurs.
Pour assurer un suivi régulier du contrôle qualité des recherches en cours, des réunions en présence des ARC de monitoring ont été mises en place. Il faudrait peut-être également élargir ces réunions à l'ensemble des acteurs de la CPRC (Data Manager, ingénieur qualité, pharmacovigilant…) afin qu'ils puissent discuter ensemble des avancées et points faibles de la structure. Ceci permettrait de mutualiser leur travail et ainsi de connaître l'avancée des projets, les nouveautés et les difficultés rencontrées par chacun.

II-4 Application des textes réglementaires :

La transposition en droit Français de la Directive Européenne 2001/20/CE sur l'implantation des BPC, dans la réalisation des essais cliniques sur les produits médicinaux à usage humain a éveillé un débat national autour de l'environnement réglementaire de la recherche clinique. La recherche clinique ou biomédicale inclut certes des essais thérapeutiques, en particulier médicamenteux, pour lesquels la directive a été construite, mais elle les dépasse largement. A la CPRC, les projets de recherches concernent souvent des études de physiopathologie, des études de cohorte, une évaluation de la valeur prédictive et de la qualité des tests diagnostics (tests génétiques…). Or ces recherches s'appuient sur des textes réglementaires construits pour le médicament, ce qui peut poser des difficultés aux acteurs de la CPRC lorsqu'ils doivent gérer ce type de projet pour lesquels il n'existe pas de procédures formalisées.

III Evolution de la réglementation en attente :

En France les dispositifs mis en place ont été élaborés à partir de standards internationaux prévus pour le médicament. On a donc décliné la RBM portant sur des médicaments aux autres recherches. Cependant les barrières existantes entre certaines typologies de recherche sont, ce qui a amené le député M. Olivier Jardé a présenté une proposition de Loi.

III-1 Proposition de Loi du député Olivier Jardé :

La Recherche clinique en France évolue en fonction des évolutions de notre société et celles de la recherche fondamentale. La réglementation a été la réponse donnée à une forte demande de qualité et de sécurité des études. Parallèlement de nombreuses questions se posent en particulier concernant l'existence ou non d'une connivence entre la Loi et les pratiques de terrain.
Le 22 janvier 2009 une proposition de loi sur les recherches biomédicales a été adoptée par l'Assemblée Nationale. Elle avait été déposée le 6 janvier 2009 par M. Olivier Jardé et plusieurs de ses collègues. Ce texte a pour objet d'instaurer un cadre unique aux recherches médicales sur l'être humain et ainsi de simplifier les démarches des chercheurs. Il vise aussi à renforcer l'attractivité de la France en matière de recherche biomédicale pour éviter les délocalisations dues à des contraintes législatives. Trois types de recherches sont distingués dans cette proposition de Loi selon le niveau de risque pour les personnes :

Tableau 26 terminologies proposées par la Loi Jardé

	Interventionnelle		**Non interventionnelle ou observationnelle**
Niveau de risque	**1-Avec risque**	**2-Risque et contrainte négligeable**	**3-Actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle.**
Exemple	Expérimentation de nouvelles molécules	Visant à évaluer les soins courants	Suivi statistique de cohortes de malades

On note non seulement un changement au niveau des terminologies mais également au niveau du cadre réglementaire.
Ainsi toutes ces recherches seront soumises à l'autorisation d'un comité de protection des personnes (organismes mis en place pour encadrer les recherches biomédicales par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique) :

⇒ **Pour les recherches interventionnelles avec risque**, les obligations ne sont pas modifiées (autorisation préalable du CPP et consentement écrit du patient).

⇒ **Les recherches interventionnelles sans risque** exigeront une information du patient plus complète, son consentement et les exigences de compétences de l'équipe de recherche seront renforcés.

⇒ **Les recherches non interventionnelles** n'étaient jusqu'alors pas réglementées. Désormais les participants recevront une information préalable avec la possibilité de s'opposer à la recherche. Ces recherches seront aussi soumises à l'autorisation des CPP.

Enfin la proposition de loi réaffirme que les médicaments fournis lors des recherches le sont gratuitement pour la durée d'un essai à visée non commerciale. On entend par essai à visée non commerciale, un essai clinique dont la mise en œuvre, au moment de la soumission de la demande d'autorisation d'essai clinique, n'est pas liée à l'obtention d'une AMM ou d'une modification de l'AMM existante autrement dit un essai qui n'est pas poursuivi dans un but lucratif .Leur coût sera, selon les cas, pris en charge par le promoteur ou l'assurance maladie.

III-2 Débat sur cette nouvelle proposition :

Cette proposition de Loi a suscité une vive réaction de la part de Monsieur Claude Huriet qui voit dans cette nouvelle Loi, une confusion, complication et un ralentissement de l'encadrement de la recherche clinique française actuelle telle qu'elle avait été instaurée en 1988. Il regrette la précipitation et le manque de collaboration avec laquelle a été discutée et adoptée cette Loi devant l'Assemblée Nationale.

La réalité de la recherche clinique en pratique est en effet compliquée, elle soulève de nombreuses questions notamment éthiques, et les réponses méritent d'être étudiées.
Le député Jardé, a proposé cette loi dans le but de clarifier les catégories de recherche. Il est vrai que l'activité quotidienne d'un CPP est de donner des conseils et des avis concernant la classification des recherches, les questions du type « Est-ce ou non une recherche observationnelle ? » sont des demandes récurrentes. Cette Loi permettrait ainsi de faciliter le travail de ces comités d'éthique.

Cependant se pose une question essentielle : les recherches non interventionnelles ou observationnelles, c'est-à-dire de cohortes de patients ne comportant pas de risque doivent-elles entrer dans le champ d'application des CPP ?

La réponse d'Olivier Jardé, consiste à dire que ces recherches d'observation ont connu un développement considérable ces dernières années, mais elles ne sont aujourd'hui entourées par aucun cadre législatif. Le député Huriet rétorque sur le fait qu'il n'y a une véritable confusion entre recherche innovante et évaluation de pratique sans risque.

Comme nous avons pu le voir, cette proposition de Loi est sujet à de nombreuses interrogations, elle mérite débat et intégration de l'avis des différents praticiens de la recherche clinique (CPP, associations de patients, patients, médecins chercheurs…)

Actuellement, un débat et un travail est également en cours en Europe :

- pour faciliter la réalisation des essais,
- alléger certaines procédures (dans les phases les plus avancées du protocole),
- accélérer la mise sur le marché des médicaments.

Conclusion

La législation est complexe et rigide en matière d'encadrement des RBM. Les promoteurs institutionnels doivent s'adapter. L'organisation de la cellule de promotion décrite au cours de ce travail est propre au CHU de Nantes. Son fonctionnement permet de gérer environ cent vingt études par an dans un environnement réglementaire de plus en plus contraignant et ce grâce à l'intervention d'une l'équipe multidisciplinaire dynamique qui a à cœur de mener à bien des projets dans les meilleures conditions.

Cette cellule aide et soutient les investigateurs dans leur projet de recherche clinique. Pour cela elle participe dès le début du projet à la conception du protocole, dans cette phase tous les acteurs de la CPRC sont impliqués. Puis elle prend en charge une partie non des moins délicates qui est l'évaluation du budget et la recherche de financement.

Ainsi la cellule de promotion intervient comme une structure indispensable au déroulement d'une recherche clinique. Elle développe des fonctions aussi essentielles que l'Assurance Qualité, la Pharmaco-vigilance ou le monitorage des essais cliniques. Des améliorations sont en effet indispensables dans ce domaine.

Elle s'adapte aux évolutions de la réglementation en mettant au point de nouvelles procédures tel que la mise en place d'un monitoring graduel en fonction des risques que peut entraîner la recherche sur les patients. Elle fait l'acquisition de nouveaux matériels et logiciels et s'entoure de personnels dont elle organise la formation continue.

L'objectif est toujours le même : soutenir des projets dans toutes leurs phases, de la conception à la valorisation des résultats en s'attachant à produire une recherche de qualité et à être le garant de la sécurité des patients.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Classification actuelle de la recherche clinique. 17

Figure 2 : procédure au début d'un essai clinique. 27

Figure 3 : Démarches CNIL et CCTIRS selon les typologies d'étude. 30

Figure 4 : Exemple de reçu de confirmation du n°EudraCT. 33

Figure 5 : délai de réponse de l'AFSSAPS. 42

Figure 6 : délai de réponse du CPP 43

Figure 7 : Responsabilités du promoteur en termes de pharmacovigilance. 47

Figure 8 : Méthodologie d'évaluation des évènements indésirables graves 49

Figure 9 : Intéraction de la cellule de promotion avec les autres structures du CHU de Nantes. 55

Figure 10 : Répartition des DIRC sur le territoire français 59

Figure 11 : Organisation des Centres d'Investigation Clinique (CIC) au CHU de Nantes. 60

Figure 12 : Les différents acteurs intervenant dans la mise au point d'un projet de recherche clinique. 61

Figure 13 : Eléments à prendre en compte dans la conception d'un protocole 63

Figure 14 : Procédure d'évaluation des projets soumis au PHRC cancer. 79

Figure 15 : Procédure d'évaluation des projets soumis au PHRC national. 80

Figure 16 : Place de l'évaluation médico-économique dans le cycle de l'innovation. 82

Figure 17 : Principe méthodologique de l'analyse médico-économique. 83

Figure 18 : Exemple de répartition potentielle des financements. 98

Figure 19 : Comparaison de l'activité essais cliniques institutionnels et industriels portant sur le médicament à la pharmacie Hôtel Dieu du CHU de Nantes. 114

Figure 20 : Rôle du pharmacien dans la réalisation d'un essai clinique au CHU de Nantes. 115

Figure 21 : Circuit de déclaration des EIGi. 130

..Figure 22: Courbe d'inclusion réelle versus théorique couvrant la période d'Octobre 2007 à Mars 2009. 152

Figure 23 : Processus de rédaction et d'envoi d'un RAS 155

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des peines encourues suite aux principales fautes pouvant être commises. 25

Tableau 2 : Pièces à transmettre pour un ME en fonction de son utilisation conforme ou non à l'AMM. 32

Tableau 3 : Exemple de présentation d'une liste d'investigateur 33

Tableau 4 : Exemple de modèle de présentation de la liste des AC de l'UE.....34

Tableau 5 Contenu du dossier (DMNE).....37

Tableau 6 : Classification des dispositifs médicaux et risques. 38

Tableau 7 : Contenu du Dossier Autres Produits. 39

Tableau 8 : Pièces à transmettre pour une demande d'avis au CPP. 43

Tableau 9 : Modalités de déclaration de la fin de l'essai. 51

Tableau 10 : Deux exemples de choix de critères principaux et secondaires. 65

Tableau 11 : Exemple de tableau de suivi des sujets 70

Tableau 12 : Calendrier des quatre principaux AO gérés par la DRCI [34].....77

Tableau 13 : Répartition national des PHRC en 2009 (source : site internet de la DiRC) 78

Tableau 14 : Exemple de calcul des surcoûts moyens en PV 93

Tableau 15 : Comparaison CRF papier et électronique.....104

Tableau 16 Le tableau des responsabilités 112

Tableau 17 : Activité pharmaceutique de gestion des essais cliniques au CHU de Nantes pendant l'année 2008. 113

Tableau 18 : Exemple de tableau proposé dans un cahier des charges pour établir les surcoûts pharmaceutiques. 116

Tableau 19: Table de décision combinant les critères chronologiques (C). 132

Tableau 20 : Table de décision combinant les critères sémiologique (S).....133

Tableau 21 : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque. 134

Tableau 22 : Monitoring en fonction des classes de risque *(source : document interne CHU de Nantes*) 145

Tableau 23 plan de monitoring selon le niveau de risque. (*source : document interne au CHU de Nantes.)* 146

Tableau 24 : Exemple de trame à suivre pour présenter l'étude dans un RAS : 156

Tableau 25 : Documents à rassembler par l'ARC en fin d'étude.....163

Tableau 26 terminologies proposées par la Loi Jardé 172

BIBLIOGRAPHIE

[1] **AFSSAPS/** Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments : mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain.
Notice. Note introductive (28/08/06). [Consulté le 18/03/09]. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/dd56a003bc5ea259f8cf03b79d15b634.pdf

[2] **AFSSAPS /** Avis au promoteur Tome 1. [Consulté le 18/03/09]. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9887ae44251182f7e7dd9cda854b1bb4.pdf

[3] **AFSSAPS /**Avis au promoteur Tome 2 formulaires et modèles. [Consulté le 20/03/09].
Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/15da976086c3b208b09f5de97daaf4a7.pdf

[4] **AFSSAPS** /Avis au promoteur Tome 3 fiches pratiques.
Contenu du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicaments à soumettre à L'AFSSAPS. [Consulté le 20/03/09]. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/10d6536febf4e0a2525ba4cceff347c8.pdf

[5] **AFSSAPS**
Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'AFSSAPS. [Consulté le 22/03/09]. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4c9a82c618f228c1f3a036ca9ba0c10c.pdf

[6] **AFSSAPS.**
Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [Consulté le 03/04/09]. Disponible sur :
http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/reactif/liste.htm

[7] **AFSSAPS**
Mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain. Avis au promoteur d'essais cliniques de médicaments, tome 3- fiches pratiques. [Consulté le 02/04/09]. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/1a9440ce24487842085cef0b75509adf.pdf

[8] **AFSSAPS**
Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la Loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Version du 7 septembre 2006. [Consulté le 10/04/09]. Disponible sur :
http://www.inserm.fr/fr/outils_recherche/informations_juridiques/recherche_clinique/recherches_biomedicales/att00005707/Recomcosme.pdf

[9] **AFSSAPS :** Taxes. [Consulté le 06/05/09]. Disponible sur :

http://www.afssaps.fr/Activites/Taxes/Essais-cliniques-Obtention-d-un-numero-d-enregistrement/(offset)/2

[10] Begaud B et al.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Thérapie 1985 ; 40 : 111-118

[11] Bonnes pratiques Cliniques : décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

[12] Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), dernière édition en vigueur.

[13] Bouvenot G. et Vray M. *ESSAIS CLINIQUES : THEORIE, PRATIQUE ET CRITIQUE*. 3° édition. Paris : Flammarion Médecine - Sciences, 1999, 450 pages.

[14] Cadre réglementaire des essais cliniques - CHU Hôpitaux de Rouen. [Consulté le 28/03/09]. Disponible sur :
http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1181311583944&LANGUE=0

[15] CIC TOURS
Etudes de soins courants version du 29/09/08. [Consulté le 28/03/09]. Disponible sur :
*http://cic.med.univ-tours.fr/Pages_doc/Modifications_au%20plan_type_en_cas_**etude**_relevant_du_soin_courant.doc*

[16] Conception d'un protocole.
[Consulté le 10/05/09]. Disponible sur :
http://med.univ-angers.fr/enseignant/crc/archives/cahierobserv.pdf
http://www.solthis.org/imgs/bibliotheque/090424122702_crf_-_c_danel.pdf

[17] DARMONI Stefan
SIGAPS. [Consulté le 16/07/09]. Disponible sur :
http://www.univ-rouen.fr/med/breeze/SDsigaps/index.htm

[18] Décret du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales et arrêtés d'application correspondants relatifs aux fins de recherche.

[19] **DIRC Hugo PHRC interrégional**
[Consulté le 18/08/09]. Disponible sur :
http://www.dirc-hugo.org/appel_offres_phrc/phrc_interregional_api.php

[20] Directive européenne 2001/20/EC

[21] Dr AMMAR Amirouche URC Cochin
Recherche en soins courants ppt. [Consulté le 15/04/09]. Disponible sur :
file:///C:/WINDOWS/Temporary%20Internet%20Files/Content.IE5/A3UO1PIW/rechercheensoinscourants041208aa%5B1%5D.ppt#303,30,Résumé

[22] **Essais cliniques en France : trop de résultats non publiés**.
Prescrire, juillet-août 2006, 26(274) : 533-4. [consulté le 20/08/09]. Disponible sur :
http://www.cpp-sudmed2.fr/IMG/article_PDF/Publicite-des-travaux-et.pdf dernière modification mars 2007

[23] Etude « Optimon » (optimisation du monitorage). [Consulté le 12/08/09]. Disponible sur :

Site : https : //ssl2.isped.u-bordeaux2.fr/optimon/Documents.aspx
Validité et reproductibilité d'une échelle de risquevdans les études de recherche clinique institutionnelles – Pré –Optimon. Journot Valérie, Pignon Jean-Pierre, Gautier Claude, Bouxin-Métro Annie, Ravaud Philippe, Chêne Geneviève, et le groupe d'étude OPTIMON. 1ère Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique ADELF/RFUEC ; 10-11 Mai 2007 ; Bordeaux

[24] Financement des activités MERRI 5 Juillet 2007. [Consulté le 26/08/09]. Disponible sur : *http://www.snmrhp.org/Data/ModuleGestionDeContenu/application/437.pdf*

[25] Fluckiger Laurence
La nouvelle réglementation de la recherche clinique 2007. [Consulté le 28/03/09]. Disponible sur :
http://195.210.43.224/~dircJoomla/images/pdf/nouvelle_reglementation_afssaps.pdf

[26] France, Loi Huriet-Sérusclat. Loi 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22/12/88), modifiée par les lois 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25/1/90), 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20/1/91), 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23/12/92), 93-5 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5/1/93)], et par une des Lois dites de Bioéthique [Loi 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26/7/94)

[27] Guidance for Clinical Trial Sponsors on the Establishement and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees (FDA). Disponible sur:
Http: // www.fda.gov/ cber/gdlns/ clindatmon.htm

[28] Guideline on data monitoring committees EMEA/CHMP/EWP ((January 2006)

[29] ICH E2B: clinical safety data management

[30] International Conference on Harmonisation (ICH E6).
[Consulté le 06/07/09]. Disponible sur :
Http: //www.ich.org (suivre Publications, Guidelines, Efficacy Topics, E6)

[31] La lettre d'information de la cellule d'innovation du CHU de Nantes
Numéro 2 – Septembre 2008

[32] LEBON Hélène. Essais cliniques La CNIL veille à l'anonymat.
[Consulté le 26/07/09]. Disponible sur :
http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq145_43_actualites.pdf

[33] Lemaire F
Recherche clinique évolution réglementaire 11/05/2007 ppt. [Consulté le 14/04/09]. Disponible sur : *http://adelf.isped.u-bordeaux2.fr/INFOS/EPICLIN/Presentations/Vendredi%2011%20mai_15h45_Aspects%20r%C3%A9glementaires%20et%20mod%C3%A8les%20efficients%20d'organisation%20dans%20le%20contexte%20institutionnel/61_LEMAIRE%20F.pdf*

[34] Les différents appels d'offres gérés par la Délégation à la Recherche clinique et à l'innovation.
R de Recherche N°6- décembre 2008.
Document interne au CHU.

[35] Libersa C, Berger F, Coursier- Duplantier S, et al.
Les enjeux de la transposition de la Directive européenne 2001/20/CE dans les principaux Etats Membres. Thérapie 2003 ; 58 : 549-51

[36] Loi Jardé. [Consulté le 02/09/09]. Disponible sur :
http://www.medecine.univ-paris5.fr/spip.php?rubrique955

[37] Loi n° 2004-806 du 9 Août 2004

[38] Management of Safety Information From Clinical Trials : Report of CIOMS Working Group VI. [Consulté le 02/08/09]. Disponible sur :
Http : // www.cioms.ch/frame_management_of_safety _information.htm

[39] Pr Luc-BARRET. RBM Aspects éthiques et légaux. [Consulté le 05/04/09]. Disponible sur :
http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/medilega/pages/rbaelb.html

[40] R de Recherche N°1-mai 2006
Interview du Professeur DAMIER, coordonnateur du CIC du CHU de Nantes
Document interne au CHU.

[41] Répertoire public des essais cliniques autorisés
[Consulté le 08/06/09]. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/1a9440ce24487842085cef0b75509adf.pdf

[42] Répertoire 10/04/09
[Consulté le 08/06/09]. Disponible sur :
http://www.droit-medical.com/actualites/4-evolution/432-essais-cliniques-medicaments-disponibles-sur-internet

[43] Responsabilité du promoteur.
[Consulté le 06/07/09]. Disponible sur :
http://www.chu-montpellier.fr/fr/PDF/reglementation_risque.pdf

[44] Révision de la Loi Huriet : 3 ans après.
Groupe Interassociatif traitements et recherche thérapeutique publiée le 31/12/07. [Consulté le 08/07/09]. Disponible sur :
http://www.trt-5.org/article186.html

[45] ROCHE T. Dispositifs Médicaux : Quelle réglementation ?
Cahier pratique Tissot n°13. Editions Tissot. Avril 2003.

[46] Rôle des CPP.
[Consulté le 03/06/09]. Disponible sur :
http://www.med.univ-angers.fr/invite/ccpprb/roleccpprb.html

[47] Soutien aux techniques innovantes et coûteuses.
[Consulté le 20/08/09]. Disponible sur :
http://www.drrc.aphp.fr/appel_doffres/stic.php

[48] Travaux et documents de la DRCI de l'AP-HP.
Consulté le [18/08/09]. Disponible sur :
Http: //www.drrc.ap-hop-paris.fr/assurance qualite/mission assquali.php

ANNEXES

ANNEXE 1 : Courrier de demande d'AEC…….186

ANNEXE 2 : Formulaire de fin de RBM……..192

ANNEXE 3 : Grille indicatrice des coûts standards……..194

ANNEXE 4 : Fiche EIG……...195

ANNEXE 5 : Imputabilité des cas de pharmacovigilance……197

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament à usage humain

ANX
1405

Compléter ce courrier en se reportant à la fiche « Contenu du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicaments à soumettre à l'Afssaps » du Tome 3 de l'Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments

INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR

rganisme demandeur		Adresse	
ontact rénom / Nom / Téléphone)			
él			
uméro de télécopie	(Auquel seront adressés tous les courriers émis par l'Afssaps) **Pour les numéros hors France, indiquer le numéro complet à composer (faire figurer l'indicatif du pays)**		

INFORMATIONS GENERALES SUR L'ESSAI

Nom du promoteur si différent du demandeur)			
Phase de l'essai		**N°EudraCT**	

S'agit-il d'un essai de première administration à l'Homme en France ?	☐ Oui	☐ Non
S'agit-il du premier essai mené en France avec ce(s) médicament(s) expérimental(aux) (ME) ?	☐ Oui	☐ Non
Le ME testé appartient-il à une nouvelle classe pharmacologique ?	☐ Oui	☐ Non
Dans l'affirmative, préciser laquelle :		
L'essai prévoit-il l'inclusion en France de participants âgés de **moins de 16 ans** ?	☐ Oui	☐ Non
Dans l'affirmative, cet essai fait-il partie d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) déposé auprès de l'EMEA ?	☐ Oui	☐ Non
Dans l'affirmative, la procédure d'évaluation de ce PIP est-elle finalisée ?	☐ Oui	☐ Non
Dans l'affirmative, joindre au dossier de demande d'autorisation d'essai clinique [1] : ☐ la décision de l'EMEA ☐ la version finale du « summary report » du PIP		

S'AGIT-IL D'UNE RE-SOUMISSION ?

☐ Oui. Préciser alors la **référence Afssaps** du dossier précédemment soumis :		☐ Non
Dans l'affirmative, préciser si les documents versés précédemment ont été modifiés :	☐ Oui	☐ Non
Dans l'affirmative, indiquer dans le champ libre de ce courrier les documents qui ont été modifiés et joindre au dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) un tableau comparatif.		

CET ESSAI A-T-IL FAIT L'OBJET D'UNE PRE-SOUMISSION ?

Dans le cadre de la procédure **pré-soumission proposée par l'Afssaps** ? Joindre l'avis final de l'Afssaps le cas échéant.	☐ Oui	☐ Non
Dans le cadre de la **Voluntary harmonisation procedure** (VHP) **proposée par le Clinical Trial Facilitation Group** (CTFG) [2] ?	☐ Oui	☐ Non
Dans l'affirmative, indiquer ci-contre le numéro de référence attribué dans le cadre de la VHP : Joindre l'avis final du CTFG le cas échéant.		
Si le dossier a été précédemment déposé dans le cadre d'une pré-soumission (Afssaps ou VHP), préciser si les documents versés précédemment ont été modifiés :	☐ Oui	☐ Non
Dans l'affirmative, indiquer dans le champ libre de ce courrier les documents qui ont été modifiés et joindre au dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) un tableau comparatif.		

[1] Cocher les éléments joints.
[2] La procédure concernant la VHP est disponible à l'adresse suivante http://www.hma.eu/77.html

Informations sur le(s) dossier(s) du médicament expérimental (DME) soumis

Si les tableaux ci-dessous ne comportent pas suffisamment de lignes, en ajouter.

ME concerné(s) [3]	Type de DME	
	DME complet	DME simplifié
	☐	☐
	☐	☐

	Justification du ou des DME simplifié(s) [4]		ME concerné(s)
☐	**Le ME dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**		
	Préciser où :	☐ en France (y compris selon une procédure dite centralisée)	
		☐ dans un autre Etat membre (EM) de la Communauté européenne	
		☐ aux Etats-Unis	
		☐ au Japon	
		☐ autre (après accord de l'Afssaps. Joindre la copie du courrier de l'Afssaps)	
	ME modifié ou mis en insu	☐ Oui ☐ Non	
☐	**Une autre forme pharmaceutique ou un autre dosage du ME dispose d'une AMM dans un EM et le ME est fourni par le détenteur de cette AMM**		
☐	**Le ME ne dispose pas d'une AMM dans un EM, mais la substance active entre dans la composition d'un médicament qui dispose d'une AMM dans un EM et est fourni par :**	☐ le même fabricant	
		☐ un autre fabricant	
☐	**Le ME dispose d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte**		

☐ **Une demande d'AEC a été précédemment déposée en France avec le même ME.** Dans l'affirmative, préciser :

ME concerné(s) (expérimenté / comparateur / placebo)	Réf Afssaps ou numéro EudraCT du dernier dossier déposé	Préciser si des documents ont été modifiés par rapport au dernier dossier de demande d'AEC ou d'Autorisation de modification substantielle (AMS) transmis (BI, DME qualité, DME non clinique, DME clinique) [5]	
		Aucun document modifié [6]	Liste des documents modifiés
		☐	
		☐	

IDENTIFICATION DES DOCUMENTS SERVANT DE REFERENCE POUR LA QUALIFICATION DU CARACTERE ATTENDU / INATTENDU DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES [7]

Document de référence	ME concerné(s) [3]
BI [8]	
RCP [9]	

[3] ME : médicament expérimental - Préciser ici le nom de spécialité du médicament, ou à défaut sa DCI, ou à défaut son numéro de code.

[4] En cas de soumission d'un DME simplifié, compléter le tableau en cochant la (ou les) case(s) appropriée(s) et en indiquant le(s) ME concerné(s).

[5] Fournir alors les nouvelles données en les présentant sous forme de tableau comparatif.

[6] Les données précédemment versées restent valables.

[7] Il appartient au promoteur de choisir un document de référence unique pour un médicament expérimental donné (BI ou RCP).

[8] Si la version de la BI transmise date de plus d'un an, apporter une justification dans le champ libre du présent courrier.

[9] Faire référence dans le champ libre de ce courrier, le cas échéant, à l'accord rendu par l'Afssaps concernant l'utilisation exceptionnelle d'un dossier simplifié, pour un médicament disposant d'une AMM dans un pays autre que la France, un autre Etat membre, le Japon ou les Etats-Unis.

INFORMATIONS SUR LE(S) MEDICAMENT(S) UTILISES DANS L'ESSAI

Informations sur le(s) médicament(s) expérimental(aux)

L'essai prévoit-il l'utilisation d'un ME répondant aux caractéristiques suivantes ?		ME concerné(s) (expérimenté / comparateur / placebo) [10]
ME dont le principe actif contient des composants d'origine biologique ou dans la fabrication desquels entrent de tels composants [11]	☐ Oui ☐ Non	
ME sans AMM délivrée par la Communauté européenne, issu de l'un des procédés biotechnologiques suivants : - technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant - expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères - méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux	☐ Oui ☐ Non	
ME de thérapie cellulaire, de thérapie génique, ou de thérapie cellulaire xénogénique	☐ Oui ☐ Non	
ME comportant en tout ou partie un organisme génétiquement modifié	☐ Oui ☐ Non	
ME radiopharmaceutique ou isotope stable	☐ Oui ☐ Non	
ME stupéfiant	☐ Oui ☐ Non	
ME psychotrope	☐ Oui ☐ Non	

Si un ou plusieurs médicaments disposent d'une AMM, leur utilisation est-elle divergente, en terme de sécurité des personnes, entre le protocole et le RCP de cette AMM ? [12]	☐ Oui ☐ Non

Informations sur le(s) médicament(s) non expérimental(aux)

Si le tableau ci-dessous ne comporte pas suffisamment de lignes, en ajouter.

L'utilisation d'un médicament non expérimental (MNE) est-elle prévue dans cet essai ?	☐ Oui ☐ Non

Dans l'affirmative, préciser :

MNE concerné(s)	MNE disposant d'une AMM (en France, en Europe, aux Etats-Unis ou au Japon) ?		Si AMM, utilisation divergente par rapport à l'AMM [12] ?	
	OUI	NON	OUI	NON
	☐	☐	☐	☐
	☐	☐	☐	☐
	☐	☐	☐	☐

[10] Préciser ici le nom de spécialité du médicament, ou à défaut sa DCI, ou à défaut son numéro de code.

[11] NB : si le ME contient uniquement du lactose, du stéarate de magnésium ou de la gélatine entrant dans la composition des gélules, ne pas cocher la case « Oui ».

[12] Dans l'affirmative, décrire et justifier ces divergences dans le champ libre du présent courrier, au regard des contre-indications, mises en gardes et précautions d'emploi, population visée (enfants au lieu d'adultes par exemple).

INFORMATIONS SUR LE(S) AUTRE(S) PRODUITS(S) UTILISES DANS LE CADRE DE L'ESSAI

Si les tableaux ci-dessous ne comportent pas suffisamment de lignes, en ajouter.

L'utilisation d'un dispositif médical (DM) est-elle prévue dans cet essai ?	☐ Oui ☐ Non

Dans l'affirmative, préciser :

DM concerné(s)	DM sans marquage CE	DM disposant d'un marquage CE	
		Utilisation conforme au marquage CE	Utilisation dans une autre destination que celle du marquage CE
	☐	☐	☐
	☐	☐	☐
	☐	☐	☐

L'essai implique-t-il l'utilisation d'autres produits ? *Dans l'affirmative, préciser :*	☐ Oui ☐ Non
Nature et nom(s) du (ou des) produit(s)	

AUTRES INFORMATIONS SUR L'ESSAI

La constitution d'un comité de surveillance <u>indépendant</u> est-elle prévue ? Dans la négative, conformément aux dispositions de l'article L. 1123-7 du code de la santé publique (CSP), préciser ci-dessous les motifs de non constitution d'un tel comité. Si cette justification n'est pas apportée ci-dessous, préciser où se trouve cette information dans le dossier soumis.	☐ Oui ☐ Non

Attestation BPL Les études servant de base aux données non cliniques présentées dans le DME (ou dans la BI) ont-elles été menées conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ?	
☐ Oui	Il appartient alors au demandeur de joindre cette attestation ou de préciser, dans le champ libre de ce courrier, à quel endroit du dossier cette attestation a été apportée
☐ Non	Préciser alors dans le champ libre du présent courrier les raisons pour lesquelles le promoteur n'a pas fourni cette attestation

Attestation BPC Les études servant de base aux données cliniques présentées dans le DME (ou dans la BI) ont-elles été menées conformément aux principes de bonnes pratiques cliniques (BPC) ?	
☐ Oui	Il appartient alors au demandeur de joindre cette attestation ou de préciser, dans le champ libre de ce courrier, à quel endroit du dossier cette attestation a été apportée
☐ Non	Préciser alors dans le champ libre du présent courrier les raisons pour lesquelles le promoteur n'a pas fourni cette attestation

Un ou des ME ou MNE sont-ils fabriqués par une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ?	☐ Oui ☐ Non
Dans l'affirmative, préciser ci-contre le(s) ME ou MNE concerné(s) : Joindre au dossier de demande d'AEC l'autorisation de la PUI de réaliser des préparations rendues nécessaires par les essais cliniques (article R. 5126-9 du code de la santé publique)	

PUBLICATION D'INFORMATIONS SUR LE REPERTOIRE PUBLIC DES ESSAIS CLINIQUES

- **S'agit-il d'un essai correspondant à la première administration à l'homme d'un médicament, ou d'un essai de preuve de concept ou de pharmacocinétique, réalisé chez l'adulte sain ? [13]**

<table>
<tr><td rowspan="2">☐ Oui</td><td rowspan="2">Dans l'affirmative, le promoteur souhaite-t-il que des informations relatives à cet essai soient publiées sur le répertoire ? [13]</td><td>☐ Oui</td><td>Dans l'affirmative :
1. Joindre la fiche « Répertoire public des essais cliniques autorisés - Informations sur l'essai »
2. Le cas échéant, renseigner la rubrique ci-dessous « refus motivé à l'inscription de certaines informations relatives à l'essai dans le répertoire des essais cliniques autorisés »</td></tr>
<tr><td>☐ Non</td><td></td></tr>
<tr><td>☐ Non</td><td colspan="3">1. Compléter et joindre la fiche « Répertoire public des essais cliniques autorisés - Informations sur l'essai »
2. Renseigner la rubrique ci-dessous « refus motivé à l'inscription de certaines informations relatives à l'essai dans le répertoire des essais cliniques autorisés »</td></tr>
</table>

- **Refus motivé à l'inscription de certaines informations relatives à l'essai dans le répertoire des essais cliniques autorisés**

<table>
<tr><td colspan="3">Je m'oppose à la publication, sur le répertoire public des essais cliniques autorisés, d'une ou plusieurs des informations suivantes relatives à l'essai clinique faisant l'objet de la présente demande d'autorisation :</td></tr>
<tr><td>☐</td><td>Titre complet de la recherche</td><td>Dans ce cas, ne pas renseigner la section 1 « Titre complet de la recherche biomédicale » de la pièce jointe intitulée « Répertoire public des essais cliniques autorisés - Informations sur l'essai » ;</td></tr>
<tr><td>☐</td><td colspan="2">Principaux objectifs secondaires</td></tr>
<tr><td>☐</td><td colspan="2">Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche en France et dans l'ensemble des pays où la recherche est menée</td></tr>
<tr><td colspan="3">Dans ce cas préciser ci-dessous les motifs du refus de publication des informations sus-citées
(à renseigner obligatoirement, sauf pour les essais visés à l'article 1 de l'arrêté du 9 décembre 2008 [13]).</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>

[13] Cf .article 1 de l'arrêté du 9 décembre 2008 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des médicaments à usage humain

Champ libre

A utiliser par le demandeur, si besoin, notamment pour :
a. préciser, pour les dossiers qui font l'objet d'une re-soumission ou qui ont fait l'objet d'une pré-soumission, les documents modifiés, le cas échéant, par rapport à ceux versés dans le dossier précédemment soumis ;
b. justifier la transmission d'une version d'une BI datant de plus d'un an ;
c. faire référence à l'accord rendu par l'Afssaps concernant l'utilisation exceptionnelle d'un dossier simplifié, pour un médicament disposant d'une AMM dans un pays autre que la France, un autre Etat membre, le Japon ou les Etats-Unis ;
d. justifier les divergences d'utilisation d'un médicament par rapport à son AMM ;
e. justifier les raisons pour lesquelles le promoteur ne considère pas comme un médicament expérimental un médicament mentionné dans le protocole de la recherche comme un médicament non expérimental ;
f. préciser à quel endroit du dossier l'attestation BPL / BPC a été apportée ou les raisons pour lesquelles le promoteur ne peut pas fournir cette attestation ;

Ce champ libre est à utiliser également pour :

- signaler la non transmission d'un document (ou d'une information) requis(e), la transmission d'un autre type de document en remplacement du document requis, la transmission d'un document ou d'une information dans une autre section du dossier que celle dans laquelle il est demandé de la verser ;
- fournir toute autre information que le demandeur jugerait utile d'apporter.

PIECES JOINTES AU COURRIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

PJ1.	**Répertoire public des essais cliniques autorisés - Informations sur l'essai** [14]	☐ Oui ☐ Non
PJ2.	**Formulaire « Attestation en vue de l'importation de médicaments »** [14]	☐ Oui ☐ Non
PJ3.	**Formulaire de déclaration d'une collection d'échantillons biologiques humains** [14]	☐ Oui ☐ Non

Par la présente j'atteste :

1. **que les informations fournies dans ce courrier de demande d'AEC sont exactes ;**
2. **avoir complété <u>en français</u>** (impérativement) **le document intitulé « Répertoire public des essais cliniques autorisés – Informations sur l'essai »** (hormis dans les cas où l'essai concerné n'est pas soumis à publication sur le répertoire – cf. article 1 de l'arrêté du 9 décembre 2008 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des médicaments à usage humain).

Fait le :	**Nom et prénom du signataire**	
	Signature	

[14] Pièce disponible sur le site Internet de l'Afssaps à l'adresse http://www.afssaps.fr (Accueil > Activités > Essais cliniques > Essais cliniques – Médicaments et produits biologiques – Formulaires et modèles à télécharger)

FORMULAIRE DE DECLARATION DE LA FIN D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN AUPRES DE L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE ET D'UN COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	FFE 280806

PARTIE A COMPLETER PAR L'AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANT (Afssaps) / LE COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP)

Date de réception de la déclaration :	Référence attribuée par l'Afssaps : Référence attribuée par le CPP :

PARTIE A COMPLETER PAR LE DEMANDEUR

A. ETAT MEMBRE DANS LEQUEL LA DECLARATION EST SOUMISE : FRANCE

B. IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

B.1	**Numéro EudraCT :**
B.2	**Numéro de code du protocole de l'essai attribué par le promoteur :**
B.3	**Titre complet de l'essai clinique :**

C. IDENTIFICATION DU DECLARANT (cocher les cases appropriées)

C.1	**DECLARANT AUPRES DE L'AFSSAPS**	☐
C.1.1	Promoteur	☐
C.1.2	Représentant légal du promoteur	☐
C.1.3	Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande	☐
C.1.4	**Compléter ci-après :**	
C.1.4.1	Organisme :	
C.1.4.2	Nom de la personne à contacter :	
C.1.4.3	Adresse :	
C.1.4.4	Numéro de téléphone :	
C.1.4.5	Numéro de télécopie :	
C.1.4.6	Mél :	

C.2	**DECLARANT AUPRES DU CPP**	☐
C.2.1	Promoteur	☐
C.2.2	Représentant légal du promoteur	☐
C.2.3	Personne ou organisme délégué par le promoteur pour soumettre la demande	☐
C.2.4	Investigateur chargé de soumettre la demande, si applicable[1] • Investigateur coordonnateur (en cas d'essai multicentrique) • Investigateur principal (en cas d'essai monocentrique)	
C.2.5	**Compléter ci-après :**	
C.2.5.1	Organisme :	
C.2.5.2	Nom :	
C.2.5.3	Adresse :	
C.2.5.4	Numéro de téléphone :	
C.2.5.5	Numéro de télécopie :	
C.2.5.6	Mél :	

D.1	**S'agit-il de la fin de l'essai en France ?**	☐ oui	☐ non
D.1.1	Si oui, préciser la date (JJ/MM/AAAA) :		

D.2	**S'agit-il de la fin de l'essai dans tous les pays concernés ?**	☐ oui	☐ non
D.2.1	Si oui, préciser la date (JJ/MM/AAAA) :		

D.3	**S'agit-il d'un arrêt anticipé de l'essai ?**	☐ oui	☐ non
D.3.1	Si oui, préciser la date (JJ/MM/AAAA) :		
D.3.2	Quels sont les motifs de l'arrêt anticipé ?		
D.3.2.1	Sécurité	☐ oui	☐ non
D.3.2.2	Manque d'efficacité	☐ oui	☐ non
D.3.2.3	Essai non débuté	☐ oui	☐ non
D.3.2.4	Autre	☐ oui	☐ non
D.3.3	Si oui à l'une des questions ci-dessus, apporter les précisions suivantes, brièvement, en pièce jointe à ce formulaire (texte libre) :		
D.3.3.1	la justification de l'arrêt anticipé de l'essai ;		
D.3.3.2	le nombre de personnes en France recevant le traitement au jour de l'arrêt anticipé de l'essai et la prise en charge envisagée de ces personnes ;		
D.3.3.3	les conséquences de l'arrêt anticipé au regard de l'évaluation des résultats et de l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques du médicament expérimental.		

E. SIGNATURE DU DECLARANT EN FRANCE

E.1	Par la présente, j'atteste / j'atteste au nom du promoteur (biffer la mention inutile) que : • les informations fournies ci-dessus à l'appui de cette déclaration sont exactes ; • un résumé du rapport final de l'essai sera transmis à l'Afssaps dès que possible et au plus tard 1 an après la fin de l'essai dans tous les pays concernés.

E.2	**DECLARANT AUPRES DE L'AFSSAPS** (tel qu'indiqué en C.1)	☐
E.2.1	Date :	
E.2.2	Signature :	
E.2.3	Nom :	

E.3	**DECLARANT AUPRES DU CPP** (tel qu'indiqué en C.2)	☐
E.3.1	Date :	
E.3.2	Signature :	
E.3.3	Nom :	

ANNEXE 3 : Grille indicatrice des coûts standards

ssurance	Classe I		654
	Classe II		1 090
	Classe III		1 417
	Classe IV		1 744
	Hors classe		
CPP	dépôt initial médicament / DM non CE		400
	dépôt initial DM marqué CE		300
	soins courants		200
	Amendement CPP ou DGS ou Afssaps		25
	Amendement DGS+CPP ou Afssaps+CPP		50
Personnel	***ARC (promotion)***	année	44 660
		mois	4 604
		semaine	1 015
		jour	203
		heure	29
	TEC Tec. Rech. Investigation	année	44 660
		mois	4 604
		semaine	1 015
		jour	203
		heure	29
	Infirmier rech. Clin. IDE	année	41 580
	idem pour technicien de labo	jour	189
		heure	27
	Secrétariat	année	33 880
		jour	154
		heure	22
	Data-manager	année	63 140
		mois	6 509
		semaine	1 435
		jour	287
		heure	41
	Bio-statisticien	année	63 140
		mois	6 509
		semaine	1 435
		jour	287
		heure	41
	Pharmaco-vigilance	vacation	175
	médecin	année	77 000
		vacation	175
		heure	50
	psychologue	année	44 660
		mois	4 604
		semaine	1 015
		jour	203
		vacation	102
		heure	29
	nutritionniste, diététicien	vacation	77
		heure	22

ANNEXE 4 : Fiche EIG

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

RAPPORT D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE
Médicament

Cellule de Promotion à la Recherche Clinique
CHU de Nantes
5, allée de l'Ile Gloriette
44093 Nantes cedex 1
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

Intitulé du Protocole :

BRD n° :	N° centre :	Investigateur principal :	Numéro unique d'inclusion du sujet :	Initiales du sujet : __/__
				Sexe : ☐ Homme ☐ Femme
Eudract n° :			Bras de traitement (si applicable) :	Date de naissance : __/__/____
				Poids : I__I__I__I Kg I_I_I_I gr Taille : I__I__I__I cm

Date entrée étude/randomisation : .../.../ ... Date de 1ère administration : .../.../....

Type de rapport : ☐ Rapport initial ☐ Rapport de suivi N° _____

Nom du rapporteur : _____ Numéro de téléphone du rapporteur : _____

Date de remplissage du rapport (jj/mm/aaaa) : __/__/__ Date à laquelle l'investigateur a pris connaissance de l'EIG : __/__/___

Evènement indésirable grave : (description, diagnostic ou symptômes)*(1)*

.....

.....

Date de survenue (jj/mm/aaaa) : ..../...../.....

Intensité de l'événement : ☐légère ☐modérée ☐sévère

Evolution de l'événement :

☐ date de fin (jj/mm/aaaa) : ..../...../... ☐ Décès (*à compléter ci-dessous*)

☐ événement en cours ☐ Inconnu

Gravité de l'événement : (l'événement a t-il conduit à :)

☐ Décès **Date du Décès (jj/mm/aaaa)** : ..... **autopsie : Oui** ☐ **Non** ☐

Cause décès (2) : .....

☐ Mise en jeu du pronostic vital

☐ Hospitalisation **Du** ..... **au**..... préciser (3) .....

☐ Séquelles ou invalidité : préciser .....

☐ Anomalie congénitale

☐ Autres (Toxicité médicalement significative nécessitant une intervention médicale quelle que soit sa nature) préciser : .....

Lien de causalité

Selon vous l'événement est lié :

☐au(x) traitement(s) de l'essai : **si oui** ☐ **l'événement est attendu** (4) ☐ **l'événement est inattendu**

☐ autre(s) traitement(s) concomitant(s) (5) : préciser .....

☐ autre(s) maladie(s) concomitante(s) : préciser .....

☐ au protocole de l'essai : préciser .....

☐ à la progression de la maladie

☐ autre(s) préciser.....

Traitement(s) suspect(s), concomitants et/ou de l'essai : si applicable : aveugle maintenu : oui☐ /non ☐ (6)

NOM (préciser les Spécialités)	Posologie	Date de première prise Avant EIG (jj/mm/aaaa)	Date de dernière prise Avant EIG (jj/mm/aaaa)	N° de Lot (si applicable)

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

RAPPORT D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE
Médicament

Cellule de Promotion à la Recherche Clinique
CHU de Nantes
5, allée de l'Ile Gloriette
44093 Nantes cedex 1
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

Action Prise (cocher plusieurs cases si applicable et indiquer dates)	L'évènement s'est-il arrêté après l'arrêt du traitement ?	L'évènement a t-il réapparu après réintroduction du traitement ?	Imputabilité du traitement suspecté
☐ Aucune ☐ Changement de Posologie Le _ _ /_ _/_ _ ☐ Interruption du Traitement Du _ _ /_ _/ _ _ au _ _ /_ _ /_ _ ☐ Arrêt du Traitement Le _ _ /_ _/_ _ ☐ Nécessitant une thérapie ☐ Sortie d'étude Le _ _ /_ _/_ _	☐ Oui ☐ Non ☐ toujours en cours ☐ Non applicable	☐ Oui ☐ Non ☐ Non applicable	☐ Exclu ☐ Douteux ☐ Possible ☐ Plausible ☐ Certain ☐ Ne peut conclure

Informations complémentaires :

Antécédents médicaux /chirurgicaux/thérapeutiques notoires du patient *(sont à signaler le terrain ou les éléments pouvant avoir un retentissement sur l'événement indésirable ou le traitement ex allergie antérieure, insuffisance rénale…)*

Résultats des tests de diagnostic appropriés, Résultats de Laboratoire *(joindre les rapports si applicable)*

Commentaires sur l'Evènement Indésirable Grave *(joindre pages si nécessaire)*

Responsabilité de l'Investigateur

☐ L'Investigateur est informé de cet EIG et a déterminé la relation de causalité avec le produit à l'étude.

Signature de l'Investigateur :

Guide de saisie des données :

1) **EIG** : Si plusieurs symptômes, mettre le plus grave en premier.
Si plusieurs symptômes non liés et/ou d'apparition/évolution probablement différente, faire 2 déclarations différentes.
Si patient traité par chimiothérapie : indiquer à quel stade de la cure a eu lieu l'EIG (induction, consolidation, conditionnement….)

(2) **Décès** : la cause doit être recherchée (ex : évolution de la maladie, EIG dû au traitement à l'essai…)

(3) **Hospitalisation** : en rechercher le motif, l'hospitalisation en elle même n'étant pas un EIG mais un critère de gravité.

(4) **la case événement attendu / inattendu** ne s'applique qu'au traitement à l'essai : l'EI était prévisible compte tenu des éléments publiés dans la littérature et notés sur la BI , le RCP, la notice d'information ou dans le protocole

(5) **traitement hors protocole**

(6) **Si chimiothérapie** indiquer le cycle, le n° de cure et l'ensemble des médicaments administrés au cours de ce cycle.

Si aplasie : noter le début et la fin de l'aplasie, l'expression des variations des éléments de chaque lignée sur cette période n'est pas requise.

ANNEXE 5 : Imputabilité des cas de pharmacovigilance

EVALUATION DE LA RELATION DE CAUSALITE ENTRE LE TRAITEMENT ET L'EVENEMENT :IMPUTABILITE

SCORE D'IMPUTABILITE	DEFINITION	COMMENTAIRE
Sans relation : ***unrelated*** C_0	*L'événement apparaît dans un délai incompatible par rapport à l'administration du traitement ou il existe un nombre suffisant d'informations aboutissant à une explication alternative vraisemblable montrant que la réaction observée est sans rapport avec le traitement*	Vérifier la cinétique du traitement (par ex présence de métabolites, demi vie …)
Relation douteuse : ***unlikely*** $C_1\ S_1$	*L'événement apparaît dans un délai peu compatible avec l'administration du traitement* ***et*** *est attribuable selon toute vraisemblance, à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres traitements ou encore à un concours de circonstance mais les arguments sont cependant insuffisant pour exclure totalement le rôle du traitement*	Vérifier la cinétique du traitement Il faut deux conditions : chronologie peu compatible **et** autres facteurs analyser les arguments du diagnostic différentiel++
Relation possible : ***possible*** $C_1^+\ S_2^-$ **ou** $C_2^-\ S_1^+$	*L'événement apparaît dans un délai compatible après l'administration du traitement et bien que la responsabilité du traitement ne puisse être exclue, d'autres facteurs peuvent être mis en cause tels que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres traitements, . L'information sur l'arrêt du traitement peut être absente ou non concluante*	Vérifier la cinétique du traitement, le mécanisme d'action analyser les arguments du diagnostic différentiel++ Les délais d'apparition sont compatibles mais il persiste des arguments ne permettant pas d'étayer le diagnostic
Relation probable : ***Probable*** C_2S_2	*L'événement apparaît dans un délai compatible après l'administration du traitement et ne peut raisonnablement être dû à un autre facteur tel que l'état clinique du patient ou l'administration d'un autre traitement. L'évolution à l'arrêt du traitement doit Sêtre compatible. L'information sur le rechallenge n'est pas indispensable .*	Vérifier la cinétique , le mécanisme d'action et analyser les arguments du diagnostic différentiel++ **Le traitement est suspecté en première ligne**

Relation hautement probable : **Highly probable** C_3S_{1-2}	*L'événement apparaît dans un délai très suggestif après administration du médicament. Il ne peut pas être expliqué par un autre facteur tel que l'état clinique du patient ou l'administration concomitante d'autres médicaments. L'évolution à l'arrêt du médicament doit être cliniquement compatible .* *L'événement est explicable sur leplan pharmacologique ou physiopathologique ou a récidivé lors d'une procédure de réintroduction du traitement*	
En attente : **unclassified**	*L'événement ne peut être analysé en l'état ; des informations complémentaires sont attendues*	Ce choix n'est admissible que temporairement pour une première version du cas déclaré. Il doit obligatoirement être complété.
Non classable : **unclassifiable**	*L'événement ne peut être classé faute d'élément ou en raison d'éléments contradictoire et il n'est pas possible d'obtenir des informations complémentaires*	Doit être l'exception !!

UNIVERSITÉ DE NANTES Année de la soutenance
FACULTÉ DE PHARMACIE 2009

Nom-Prénoms : MONVOISIN Delphine

Titre de la thèse : Organisation d'un promoteur institutionnel dans la réalisation d'un projet de recherche clinique de la conception à la publication des résultats : Exemple de la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU de NANTES.

Résumé de la thèse :

Depuis la transposition de la directive européenne en droit français, le promoteur institutionnel s'est imposé comme un moteur indispensable au déroulement d'un essai clinique. Parallèlement à cette évolution, le CHU de Nantes s'est structuré, ainsi en 2001 il s'est doté d'une Cellule de Promotion à la Recherche Clinique (CPRC). Elle permet au CHU d'assumer pleinement son rôle de promoteur en menant à bien des projets de plus en plus lourds et complexes et de répondre aux obligations de qualité et de sécurité des essais.

Sa principale mission est de soutenir les investigateurs qui souhaitent concrétiser des projets de recherche clinique dans toutes leurs phases, de la conception à la valorisation des résultats, pour une production scientifique de qualité. A son niveau, la CPRC participe à la mission de santé publique du CHU en évaluant le bénéfice/risque des traitements expérimentés.

Cette cellule est propice à l'émergence de nouvelles idées : de nombreuses procédures faisant intervenir une équipe multidisciplinaire (attachés de recherche clinique, médecin chargé de pharmacovigilance, data managers et biostatisticiens) sont créées, rédigées et diffusées par le service qualité pour contribuer à l'efficacité et à l'évolution de la structure. La cellule fait l'objet d'une politique active de constante amélioration. Elle s'implique largement dans la formation des professionnels en son sein, au niveau universitaire et en accueillant des stagiaires qui leur apportent leur avis externe.

Enfin elle aide les investigateurs à établir le budget des études et à se positionner sur des appels d'offres. Les projets de recherche ne pourraient aboutir sans l'aide de fonds extérieurs. Le financement le plus important est celui du Programme Hospitaliers de Recherche Clinique, dont l'obtention est désormais un indicateur important du dynamisme du CHU de Nantes.

MOTS CLES :

PROMOTEUR – PROTOCOLE- QUALITE- FINANCEMENT- MONITORING- PHARMACOVIGILANCE

JURY :

PRESIDENT : M. Alain PINEAU, professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
ASSESSEURS : Mme Anne CHIFFOLEAU, Médecin chargé de Pharmacovigilance
Mme Véronique GUILLOTEAU, Pharmacien hospitalier

Adresse de l'auteur :
Delphine MONVOISIN
5, cours SULLY
44000 NANTES