

<p align="center">Référentiel général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs</p>

Pourquoi cette formation ?

- Dans un contexte de qualité des recherches, de protection des personnes et de renforcement de l'attractivité de la France pour la recherche clinique, cette formation, destinée aux investigateurs et à leurs équipes doit leur permettre de participer efficacement aux évaluations des thérapeutiques dans le respect de l'éthique, de la réglementation et de la méthodologie.
- Par ailleurs, cette formation doit aider les investigateurs à mieux analyser l'information sur les thérapeutiques et mieux utiliser les thérapeutiques dans leur pratique médicale.

Objectif général

A l'issue de la formation, les investigateurs et leurs équipes doivent être capables de :

- Repérer l'intérêt et comprendre les enjeux et les principes des évaluations thérapeutiques et de la recherche clinique.
- Organiser et gérer le 'centre investigateur'
- Participer à un protocole de recherche avec pour objectif le respect de la protection des personnes et la qualité des données par une application de la réglementation et des procédures méthodologiques prévues par le protocole.

Table des matières

1 . Les principes généraux et les aspects scientifiques

1.1. Le développement du médicament : définitions et étapes du développement

1.1.1. Les étapes de la vie du médicament

1.1.1.1. Conception

1.1.1.2. Gestation

1.1.1.3. Naissance

1.1.1.4. Vie

1.1.1.5. Mort

1.1.1.6. Résurrection

1.1.2. Intérêt et principe des essais cliniques

1.2. L'essai clinique dans le cadre du développement du médicament

1.2.1. Etudes pré et post AMM

1.2.2. Les bases de l'engagement de l'investigateur

1.2.3. Maîtriser les notions de base indispensables à la compréhension d'un protocole

2 . Les aspects fondamentaux d'un essai clinique

2.1. Ethique et protection des personnes

2.1.1. Objectifs généraux et réglementation

2.1.2. Pratique

2.2. Documents généraux de l'essai

2.2.1. Objectifs principaux et réglementation

2.2.2. Pratique

2.3. Médicaments Expérimentaux

2.3.1. Objectifs principaux et réglementation : sécurité des médicaments, traçabilité

2.3.2. Pratique : gestion des médicaments expérimentaux

2.4. Données de l'essai : de leur recueil au gel de la base de données

2.4.1. Les types de données

2.4.2. Objectifs principaux et réglementation : s'assurer de la crédibilité et du respect de la confidentialité des données

2.4.3. Pratique

2.5. Collections d'échantillons biologiques

2.6. Principes de classement et d'archivage

3. La communication en recherche clinique

3.1. Objectif principal : comment gérer en pratique la communication

3.2. La Communication avec le patient, son entourage (spécificités des populations vulnérables)

3.3. La Communication avec l'équipe d'investigation clinique et soignante

3.4. La Communication avec les confrères

3.5. La Communication avec le promoteur

3.6. La Communication avec le public (les médias, les associations de patients...)

4. Les ateliers recommandés

4.1. L'Information et consentement

4.2. L'organisation du lieu ou du centre

4.3. Le monitoring et l'audit

4.4. Gestion des évènements indésirables

1. Les principes généraux et les aspects scientifiques

1.1. Le développement du médicament : définitions et étapes du développement

1.1.1. Les étapes de la vie du médicament

- | | |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.1.1.1. Conception | L'histoire du médicament à travers les âges.
D'où proviennent les molécules (candidats médicament) aujourd'hui. |
| 1.1.1.2. Gestation | Les étapes du développement (non-clinique et clinique).
Notion de co-développement.
Cas des médicaments particuliers (Pédiatrie et le Règlement pédiatrique, Orphelin,...). |
| 1.1.1.3. Naissance | Dossier pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (<i>Europe et dans le monde</i>) – Les systèmes temporaires (ATU). Un point sur « en France »! Les Autorités réglementaires du médicament (AMM, Transparence...) |
| 1.1.1.4. Vie | Commercialisation et surveillance des médicaments
Pharmacovigilance, les études post AMM interventionnelles et non interventionnelles |
| 1.1.1.5. Mort | Retrait d'AMM, arrêt de commercialisation, obsolescence technique... |
| 1.1.1.6. Résurrection | Les « Pediatric Use Marketing Autorisation » (PUMA), un clin d'œil à l'Aspirine, la thalidomide, le sildénafil, le minoxidil... |

1.1.2. Intérêt et principe des essais cliniques

Valeurs communes : utilité des essais, véracité des données, sécurité des patients.
Evolution historique des principaux textes.

1.2. L'essai clinique dans le cadre du développement du médicament

1.2.1. Etudes pré et post AMM interventionnelles et non interventionnelles : les étapes de l'étude d'un médicament et la méthodologie générale des essais

1.2.2. Les bases de l'engagement de l'investigateur

- Assurance sur la sécurité du produit
- La pertinence scientifique et méthodologique de l'essai
- Le respect de l'éthique et la faisabilité de l'essai dans le respect des bonnes pratiques

Comment évaluer ces 3 points ; notions de base pharmaceutiques (notion de développement galénique, BPF), non cliniques (BPL) et cliniques (BPC, ...),
Présentation des organismes en charge de cette évaluation avant le commencement de l'essai (AFSSAPS, CPP, comité scientifique de l'essai...)

1.2.3. Maîtriser les notions de base indispensables à la compréhension d'un protocole :

- Les principes des essais et les notions méthodologiques de base (plans expérimentaux, choix du groupe de comparaison, conduite en ouvert/insu, calcul du nombre de sujets ...)
- La sélection des sujets
- Les critères d'évaluation : l'importance du critère principal d'évaluation.
- Les modes d'attribution des traitements aux patients
- La prévention et la gestion de la perte de vue de sujets, des sorties de traitement ou d'essai prématurées
- Les analyses statistiques

2. Les aspects fondamentaux d'un essai clinique

L'ensemble de ces informations et données est soumis à des vérifications sous forme de contrôle de qualité *, d'audit et d'inspection.

2.1. Ethique et protection des personnes

2.1.1. Objectifs généraux et réglementation

- Déontologie du médecin (Origine des principes, Helsinki, code de déontologie)
- Conception du protocole (comprend le suivi du patient à l'issue de la recherche...)
- Autorisation Autorité compétente et avis du Comité de Protection des Personnes
- Confidentialité vis à vis des informations médicales relatives au patient
- Information et recueil du consentement libre, éclairé et écrit du patient (adultes, enfants, populations vulnérables...), carte patient
- Signification du document d'information et de recueil du consentement :
 - *Portée, limites, retrait du consentement*
 - *obligations du médecin (notamment indépendance du patient par rapport à l'investigateur).*
- Indemnisation des conséquences dommageables de la recherche (assurance de l'investigateur : responsabilité civile professionnelle spécifique Recherche Clinique, assurance du promoteur et ses limites)
- Les sanctions encourues en cas de non respect.

2.1.2. Pratique

- Les principaux articles du code de santé publique concernant la déontologie, la recherche clinique et la pratique de soins (loi « droit des malades »)
- Connaissance des missions et du fonctionnement de l'Autorité Compétente et du Comité de protection des Personnes dans la mise en place et le suivi des essais cliniques.
- Connaissance de la finalité et du contenu des Bonnes Pratiques Cliniques

- Notion d'éligibilité : pourquoi cela est-il important (non éligibilité = caractère dangereux pour le patient, conséquence pour l'analyse des résultats...).

* voir atelier recommandé : Monitoring et audit

2.2. Documents généraux de l'essai

2.2.1. Objectifs principaux et réglementation

La documentation doit permettre de montrer :

- au médecin investigateur que l'essai est organisé par le promoteur conformément à la réglementation :
 - avis CPP, autorisation AFSSAPS, Conseil National de l'Ordre, CNIL
 - attestation d'assurance
- que le médecin investigateur (et son équipe) a bien les compétences requises et est bien informé des conditions de réalisation de l'essai :
 - CV daté et signé (compétence de l'investigateur à réaliser l'essai)
 - accord de confidentialité signé
 - protocole , page de signature et amendements
 - brochure pour l'Investigateur + éventuelle mise à jour de l'information
 - éventuelle documentation de formation spécifique à l'étude de l'équipe
 - délégation des tâches par le médecin investigateur : informations sur tous les intervenants du centre investigateur impliqués dans l'étude – (liste, parafes, signature, CV ...) (à documenter)
 - contrat / convention financière signée
 - correspondance (courrier, mail...)
 - déclaration des conflits d'intérêts (lorsque nécessaire)
 - documents de gestion des produits de l'essai (voir paragraphe 2.3)
- que le patient est bien informé des conditions de réalisation de l'essai : consentement signé
- que les données de l'essai relatives à chaque patient sont réelles et exactes :
 - dossier médical (pratique de ville ou hospitalière), données sources, données directes et données reportées
 - format papier et/ou informatique
 - cahier d'observation (CRF).

2.2.2. Pratique

- Faisabilité de l'essai dans le centre: introduire la notion d'étude ou de questionnaire de faisabilité, développer la prise de conscience de l'investigateur sur les conséquences d'une mauvaise évaluation, insister sur les cas de la pédiatrie, des maladies rares, sur le risque liés à la surestimation du recrutement potentiel et à la sous-estimation des délais de recrutement et du temps nécessaire à la réalisation de l'étude.
 - Temps à consacrer aux essais
 - Nouvelles techniques, nouveaux outils de la recherche clinique
 - Qualification : compétences en recherche clinique acquises ou à acquérir, conditions d'exercice de l'investigateur et de l'équipe d'investigation
 - Potentiel de recrutement
 - Ressources humaines et logistiques : disponibilité

- Organiser son dossier médical et les différents supports de données pour la recherche clinique (composition, format)
- Note d'information patient et recueil du consentement.
- Prendre connaissance des termes spécifiques à la recherche clinique
- L'organisation et la logistique*

2.3. Médicaments Expérimentaux

2.3.1. Objectifs principaux et réglementation : sécurité du traitement, traçabilité

- Adéquation des systèmes mis en place (BPF/ BPC) et documentation
- Circuit du médicament expérimental dès son arrivée sur le site investigateur et incluant notamment le stockage
- Gestion des médicaments expérimentaux et suivi de l'observance par le patient
- Stockage conforme = médicaments conformes.
- Attribution chronologique = respect du tirage au sort = pertinence de l'analyse et des résultats. Système d'attribution interactif (IVRS)
- Décompte / observance = pertinence des résultats.
- Levée d'aveugle : pourquoi, quand, comment, conséquences sur l'exploitation des données du patient.
- Les rappels de lots et le retour des traitements.
- Les arrêts prématurés de traitement et d'étude.
- Le rôle de la pharmacie hospitalière

2.3.2. Pratique : gestion des médicaments expérimentaux

- La formation du personnel impliqué dans la gestion des traitements (investigateur, son équipe et le pharmacien)
- Les documents de gestion et de comptabilité des unités de traitement
- Evoquer les différentes étapes :
 - la réception
 - le stockage
 - la dispensation, avec : l'attribution, l'IVRS, l'administration éventuellement, la préparation si nécessaire
 - la récupération (contrôle de l'observance, report sur le cahier d'observation)
 - le retour ou la destruction
- La formation / l'information du patient sur les conditions d'utilisation des traitements (voir paragraphe 3.2 communication avec le patient)
- Péremption/ ré-étiquetage/ perte et vol de produit / rappels de lots

*thème à traiter en atelier

2.4. Données de l'essai: de leur recueil au gel de la base de données

2.4.1. Les types de données

- Antécédents
- Données cliniques et paracliniques
- Spécificité des données du critère principal d'évaluation
- Spécificité des données biologiques
- Spécificité des événements indésirables graves (EIG)

2.4.2. Objectifs principaux et réglementation : s'assurer de la crédibilité et du respect de la confidentialité des données

- Les circuits des données :
 - recueil,
 - support,
 - vérification,
 - traitement et utilisation.
- Les spécificités des données de sécurité et des examens complémentaires
- Contrôles de monitoring et d'audit*
- Les règles de gestion et de déclaration des EIG*

2.4.3 Pratique

- Vérifier les critères d'inclusion
- Cahier d'observation : méthode de remplissage et correction des erreurs
- La notion d'accès direct aux données sources
- Objectifs des données sources = montrer l'existence
 - du patient,
 - de sa pathologie et des traitements associés,
 - de sa participation à l'étude,
 - de tous les événements de suivi pendant l'étude.
- Contrôle de cohérence des données
- Evoquer les examens complémentaires locaux et centralisés , leur intérêt et leurs contraintes (ECG, Holter, biologie, lecture de radio ou d'échographie...) et les appareils de mesures utilisés
- Montrer les différents types de données subjectives (échelle d'analogie visuelle par exemple) ou objective (biologie). Recueil en auto-évaluation ou par le médecin.
- Définir les valeurs biologiques hors normes, cliniquement ou non cliniquement significatives selon le sens médical ou selon le sens pharmacologique
- Documentation des déviations au protocole.

2.5. Collections d'échantillons biologiques

- Définition
- Les différents cas que peut rencontrer l'investigateur.

*thèmes abordés en atelier

2.6. Principes de classement et d'archivage

- Quoi : BPC/ Principes précédents
- Pourquoi conserver la documentation : disposer de la documentation permettant de répondre aux principes précédents pour les audits pendant ou après l'étude, les inspections des autorités lors du dépôt du dossier d'AMM (attention un développement peut durer plus de 10 ans).
- Combien de temps : au moins 15 ans (voir arrêté).
- Qui archive et quand (voir chapitre 8 des BPC)
- Comment la conserver : lieu de stockage permettant une bonne conservation, impression papier des informations pouvant être modifiées (dossier informatique par exemple), support informatique pouvant être utilisé pendant la durée d'archivage exigée.

3. La communication en recherche clinique

3.1. Objectif principal : comment gérer en pratique la communication

3.2. Communication avec le patient, son entourage (spécificités des populations vulnérables)

- Information : objectifs de la Recherche
- Outils de recrutement
- Recueil du consentement
- Information sur les résultats globaux
- Levée d'aveugle
- Information sur la sortie du protocole
- Observance
- Le patient comme acteur de la communication avec son entourage

3.3. Communication avec l'équipe d'investigation clinique et soignante

- Existence du protocole dans le service
- Décrire le périmètre de l'équipe
- Information sur les objectifs thérapeutiques
- Information de l'inclusion du patient dans le protocole
- Définition des outils de communication disponibles dans l'équipe
- Homogénéité de l'information
- Communication sur les résultats
- Permanence des soins

3.4. Communication avec les confrères

- Communication entre les médecins qui suivent le patient
- Le patient comme intermédiaire de cette communication
- Hôpital – ville

3.5. Communication avec le promoteur

- Communication sur les effets indésirables
- Communication vers l'attaché de recherche clinique et l'équipe projet
- Définir le périmètre de l'équipe en relation possible avec l'investigateur

3.6. Communication avec le public (les médias, les associations de patients...)

- Transparence et respect de l'engagement de confidentialité.

4. Les ateliers recommandés

4.1. Information et consentement

Proposer à un patient sa participation à un protocole de recherche

- Présentation du contenu générique réglementaire de la note d'information et du consentement éclairé.
- Lecture explicative et remise des documents d'information au patient
- Recueil du consentement libre, éclairé et écrit.

Une formation pratique détaillée (lecture explicative) doit permettre au médecin investigateur de comprendre le caractère essentiel de ce document pour informer et rassurer le patient et apporter les réponses que le patient peut se poser sur le protocole.

- Objectifs de l'étude,
- Type de traitement,
- Déroulement de l'étude,
- Contraintes et examens,
- Calendrier,
- Risques et précautions à prendre.

- Pourquoi lui proposer de participer à un protocole ?
- Différencier avec son patient les domaines des « soins habituels » et ceux de « l'essai clinique »
- Modalités de prise en charge et de suivi différentes !
- La transparence financière avec le patient.
- Les résultats de la recherche
 - Gérer la fin de l'étude du point de vue thérapeutique.
 - La relation médecin / malade après l'étude
 - Présentation des résultats de l'étude.

4.2. L'organisation du lieu ou du centre

- L'organisation du lieu d'investigation par rapport au patient
 - Information générale de la patientèle
 - Capacités et besoins de la recherche
 - Définitions des besoins du lieu :
 - ✓ en personnel
 - ✓ locaux et matériel
 - Organisation du lieu :
 - équipe d'investigation
 - rôle et responsabilité de chacun, notamment « study nurse »

- aptitude à diriger et à surveiller la recherche
- respect de la planification de l'investigation
- délégation et contrôle
- capacité linguistique
- utilisation informatique
- capacité à proposer un espace dédié à l'investigation
- respect du bon usage et de la maintenance du matériel / Stockage des médicaments expérimentaux
- capacité d'intégration de la logistique et des circuits : examens complémentaires
- administration des traitements à l'étude / comptabilité des unités de traitement
- Organisation du dossier médical pour la recherche clinique (composition, format, imagerie, examens complémentaires...)
- Relations contractuelles et financières.

4.3. Le monitoring et l'audit

- Définition : il s'agit de contrôles de qualité
- Accepter et respecter les engagements pris pour la conduite du monitoring et des audits
- Validation des données
 - Authentification des données : dossier médical du patient, des notes infirmières, du cahier d'observation et des corrections, des résultats d'examens, identification des auteurs
 - Données transmises rendues anonymes
 - Respect de la confidentialité des données patients

4.4. Gestion des évènements indésirables (EI)

- Définir les EI, les EI graves, les évènements attendus et non attendus.
- Raconter l'histoire d'un EI à travers :
 - sa découverte,
 - sa déclaration = responsabilité du médecin investigateur
 - son suivi = protection du patient
 - son analyse :
 - attendu / non attendu,
 - non grave / grave
 - sévérité
 - l'imputabilité ses conséquences
- Gestion des traitements associés